

基于 UPLC-MS/MS 大鼠体内白术内酯 I、II、III 的药代动力学参数研究*

许玲玲¹, 姚兆敏¹, 汪电雷¹, 周媛媛¹, 张敏¹, 李晨辉¹, 仰忠华², 赵亚男^{1,3Δ}

(1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; 2. 安徽仙寓山农业科技有限公司, 安徽 黄山 245000;
3. 皖南医学院第一附属医院弋矶山医院, 安徽 芜湖 241001)

摘要: **目的** 通过 UPLC-MS/MS 法同时测定白术内酯 I、II、III 及其在大鼠体内的药代动力学参数研究。**方法** 以对乙酰氨基酚为内标, 血浆样品前处理后进行 UPLC-MS/MS 分析。以 0.05% 磷酸水溶液-乙腈为流动相梯度洗脱, 色谱柱 Waters ACQUITY UPLC CSH C₁₈ 柱 (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm), 体积流量 0.2 mL/min, 采用电喷雾离子化 (ESI) 源, 正离子模式扫描, 多反应监测模式 (MRM) 检测白术内酯 I、II、III; 采用 DAS 2.1 药代动力学软件计算药代动力学参数。**结果** 白术内酯 I、II、III 的方法学验证良好, 并成功应用于给药大鼠体内的药代动力学研究。**结论** 本方法可用于白术及其体内的药代动力学研究, 为临床合理使用白术药材提供一定的参考价值。

关键词: 白术内酯 I; 白术内酯 II; 白术内酯 III; UPLC-MS/MS; 药代动力学

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)03-0017-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.03.004

In vivo Pharmacokinetic Parameters Study on Atractylenolide I, II, III in Rats by UPLC-MS/MS

XU Lingling¹, YAO Zhaomin¹, WANG Dianlei¹, ZHOU Yuanyuan¹, ZHANG Min¹,
LI Chenhui¹, YANG Zhonghua², ZHAO Yanan^{1,3}

(1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;

2. Anhui Xianyushan Agricultural Technology Co., Ltd., Huangshan 245000, China;

3. Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China)

ABSTRACT: **Objective** The simultaneous determination of atractylenolide I, II, III in rat plasma and its pharmacokinetic parameters study using UPLC-MS/MS. **Methods** The plasma samples were analyzed by UPLC-MS/MS after pretreatment with paracetamol as the internal standard. A reliable ESI source, positive ion mode scanning, and multiple reaction monitoring (MRM) method were developed for the simultaneous determination of atractylenolide I, II, III and chromatography was carried out on a Waters ACQUITY UPLC CSH C₁₈ (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm) using a gradient mobile phase consisted of 0.05% phosphoric acid water and acetonitrile at a flow rate of 0.2 mL/min. Calculations of the pharmacokinetic data were performed by using DAS 2.1 software. **Results** The methodology validation of atractylenolide I, II, III was good, and the validated method was successfully applied to the pharmacokinetic study after the rat oral administration of *Atractylodes macrocephala* Koidz. Decoction. **Conclusion** This method was available for pharmacokinetic parameters study after oral administration of *Atractylodes macrocephala* Koidz. and possibly provided a meaningful basis for clinical fair use of *Atractylodes macrocephala* Koidz.

KEY WORDS: atractylenolide I; atractylenolide II; atractylenolide III; UPLC-MS; pharmacokinetics

收稿日期: 2020-04-02

* 基金项目: 2019 安徽省重点研究与开发计划项目 (201904a07020061)

第一作者简介: 许玲玲 (1994-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 药代动力学。

Δ 通信作者: 赵亚男, E-mail: yananzhao888@126.com

白术(*Atractylodes macrocephala* Koidz.), 菊科多年生草本植物, 根茎入药, 主产于浙江、江西、湖南、安徽等地, 有於术、浙东术、江西术、平江术、祁术之称^[1], 多以产地命名。性温, 味苦、甘, 归脾、胃经, 具有健脾益气、利水祛湿的功效^[2]。白术中主要化学成分为倍半萜类、多炔类、多糖等, 其中倍半萜类中白术内酯类具有显著的抗肿瘤^[3]、抗炎^[4-5]和神经保护作用^[6]。白术内酯 I 可剂量依赖性地抑制 NO、TNF- α 、IL-6 的产生, 对慢性炎症有较强的抑制作用^[2]。白术内酯 II 和 III 能够增强唾液淀粉酶活性和改善胃肠道运动功能^[7-8], 具有健脾和调节紊乱肠道菌群的作用, 符合临床应用白术健脾的药理活性机制。

白术内酯 I、II、III 是白术化学成分与药效密切相关的指标性成分, 为了研究白术内酯类化合物的药理活性机制, 本文就文献报道的方法进行改进^[9-14], 采用 UPLC-MS/MS 法同时检测白术内酯 I、II、III 的含量, 考察其在大鼠体内的药动学变化趋势, 旨在为其体内药物代谢动力学过程提供初步参考, 以期对白术的临床合理应用提供实验依据。

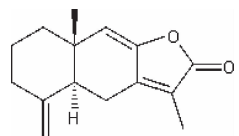
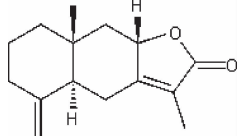
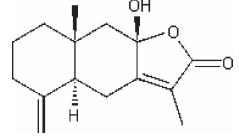
1 材料与方法

1.1 药物与试剂 白术 (*Atractylodes macrocephala* Koidz.), 产于安徽祁门, 经安徽中医药大学生药系金传山教授鉴定为菊科白术的干燥块茎。药材前处理: 白术, 除去表面污泥, 晒干, 并清理多余的须根。置于 35 ℃ 恒温干燥箱中干燥 48 h, 切片, 打粉过 3 号筛, 备用。取白术粉末 300 g, 加入 3 000 mL 蒸馏水, 先浸泡 30 min, 保持微沸 30 min, 药液移至旋转蒸发仪中, T=60 ℃, n=40 r/min, 浓缩至一定体积, 得到浓度为 0.84 g/mL 的白术药材提取物。白术内酯 I、II、III (武汉中标科技有限公司, 批号分别为: 73069-13-3、73069-14-4、73030-71-4, 纯度: $\geq 98\%$); 对乙酰氨基酚 (中国药品生物制品检定所, 批号: 100018-200408, 纯度 $\geq 98\%$); 乙腈、甲醇 (色谱纯); 超纯水 (自制); 其他试剂均为分析纯。

1.2 实验动物 SPF 级 SD 雄性大鼠, 体质量 (180 $\pm$ 20) g, 购自安徽医科大学实验动物中心, 合格证号: SCXK(皖)2019-002。实验前大鼠适应性饲养 1 周, 标准温度 (25 $\pm$ 2) ℃, 相对湿度 40%~55%, 自由摄食饮水。给药前禁食 12 h, 自由饮水。本文涉及的动物实验经安徽中医药大学动物伦理委员会批准。

1.3 仪器 Acquity UPLC 超高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); Xevo G2QTOF 质谱仪 (美国 Waters 公司); A2004 型十万分之一电子天平 (德国 Sartorius 公司); Milli-Q Gradient A10 超纯水器 (Millipore Inc. USA); Centrifuge 5804R 台式高速离心机 (上海东兢电子有限公司); HK-2016 切片机 (湖北海阔医疗科技有限公司); LK-400B 型打粉机 (浙江温岭创新药材器械厂); 202-2 型电热恒温干燥箱 (上海实验仪器有限公司); AS5150A 型超声清洗仪 (Autoscience 公司); YRE201D 旋转蒸发器 (巩予予华仪器有限公司)。

表 1 白术内酯 I、II、III 的结构式

药物	结构式
白术内酯 I	
白术内酯 II	
白术内酯 III	

1.4 方法

1.4.1 色谱条件 Waters ACQUITY UPLC CSH C18 柱 (2.1 mm $\times$ 100 mm, 1.7 μ m); 柱温: 25 ℃; 进样量: 2 μ L; 体积流量: 0.2 mL/min; 运行时间: 55 min; 检测波长: 240 nm。流动相: 0.05% 磷酸水溶液 (A)-乙腈 (B), 梯度洗脱: 0~19 min, 25%~54% B; 19~30 min, 54%~56% B; 30~40 min, 56% B; 40~50 min, 56%~65% B; 50~60 min, 65%~25% B。

1.4.2 质谱条件 质谱离子源为电喷雾离子化源正离子 (ESI⁺), 选择多反应监测 (MRM) 模式, 高纯氮气作为质谱用气, 用于定量反应的离子和能量分别为: 白术内酯 I (m/z 233.1 $\rightarrow$ 215.1), 去簇电压 96.1 V、射入电压 10.4 V、碰撞电压 18.6 V、碰撞室射出电压 11.0 V; 白术内酯 II (m/z 231.0 $\rightarrow$ 185.0), 去簇电压 103.4 V、射入电压 10.0 V、碰撞电压 26.8 eV、碰撞室射出电压 13.1 V; 白术内酯 III (m/z 249.1 $\rightarrow$ 231.0),

去簇电压 80.0 V、射入电压 10.4 V、碰撞电压 13.9 eV、碰撞室射出电压 16.0 V; 对乙酰氨基酚(m/z 152.1 $\rightarrow$ 109.8), 去簇电压 65 V、射入电压 10.4 V、碰撞电压 20.7 eV、碰撞室射出电压 11.0 V。气帘气 10.0 Psi; 碰撞气 9 Psi; 喷雾电压 5 500 V; 雾化温度 550 $^{\circ}\text{C}$; 雾化气 11.0 Psi; 辅助气 0.0 Psi。

1.4.3 标准与质控样品的制备 精密称取白术内酯 I、II、III 对照品和对乙酰氨基酚(内标)各 1.00、1.38、1.41、1.07 mg, 加乙腈溶解并定容至 1 mL, 得浓度分别为 1、1.38、1.41 mg/mL 的对照品储备液和浓度为 1.07 mg/mL 的内标溶液, 用乙腈梯度稀释白术内酯 I、II、III 储备液得白术内酯 I、II、III 对照品工作液, 稀释内标储备液至 10 ng/mL 作为内标工作液, -4°C 保存备用。

建立标准曲线的质控样品: 50 μL 空白血浆, 加入 25 μL 内标与一定体积的对照品工作液, 按下列浓度制备标准曲线: 白术内酯 I、II、III 分别为 1.25、2.5、5、10、30、100 ng/mL; 1.725、3.45、6.9、13.8、41.4、138 ng/mL; 1.765、3.53、7.06、14.12、42.3、141 ng/mL; 内标溶液为 10 ng/mL。空白血浆中质控样品的浓度为: 白术内酯 I、II、III 分别为 2.5、10、100 ng/mL; 3.45、13.8、138 ng/mL; 3.53、14.12、141 ng/mL。

1.4.4 血浆样品预处理 取血浆样品 50 μL , 加入内标(10 ng/mL, 25 μL); 涡旋混合 30 s, 加入 1 mL 乙酸乙酯萃取, 涡旋混合 3 min, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 50 μL 至新的 EP 管中, 于 35°C 下 N_2 流吹干, 残渣用 100 μL 乙腈复溶, 涡旋混合 30 s, 10 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 进样 2 μL 进行 UPLC-MS/MS 定量分析。

1.4.5 动物分组与给药 18 只大鼠, 灌胃给药前禁食不禁水 12 h, 每组 6 只。低、中、高剂量组分别为 2.1、4.2、8.4 g/kg, 一次性灌胃给药。分别于灌胃给药后的 0.083、0.17、0.25、0.33、0.5、1、2、4、6 和 12 h, 眼底静脉丛采血 0.3 mL/次; 采后的血浆经 3 500 r/min, 4°C , 离心 10 min, 吸取上清液, -20°C 冰箱冻存备用。血浆样品按“1.4.4”项下操作后进样分析, 得到各个时间点的白术内酯 I、II、III 与内标的峰面积。

1.5 数据处理 使用 LabSolutions 软件进行数据采集和处理, 求得血浆校正曲线并且计算每只动物的白

术内酯 I、II、III 浓度数据; 血浆药物浓度数据应用 DAS 2.1 药代动力学软件拟合, 计算药代参数 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 。

2 结果

2.1 质谱分析 待测物白术内酯 I、II、III 及内标在 ESI 源正离子条件下信号强度优于负离子条件。一级全扫描模式下, 待测物白术内酯 I、II、III 及内标分别主要生成准分子离子 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ m/z 232.9、231.1、248.9、151.9。对相应的准分子离子进行二级质谱全扫描分析, 待测物白术内酯 I、II、III 及内标进一步优化后分别选取 m/z 215.1、185.0、231.0、109.8 二级离子作为定量分析时检测的产物离子。

2.2 方法专属性 取大鼠的空白血浆, 每个平行 6 份, 除不加内标溶液外, 其余按“1.4.4”项下操作, 对本方法学的专属性进行考察, 内源性物质不会对分析物白术内酯 I、II、III 及内标产生信号干扰。白术内酯 I、II、III 及内标的保留时间分别为: 2.55、3.1、1.8、1.2 min, 见图 1。

2.3 标准曲线与灵敏性 样品经过预处理后, 使用对照品建立标准曲线。取空白血浆, 每个平行操作 6 份, 分别加入白术内酯 I、II、III 和内标对照品工作液适量, 依次测得白术内酯 I、II、III 和内标的峰面积, 以进样浓度(X)为横坐标, 峰面积比值(Y)为纵坐标, 最小二乘法计算回归方程。测得回归方程为最后建立的标准曲线: 白术内酯 I: $Y = 1.447X - 2.9396$, $r = 0.9972$; 白术内酯 II: $Y = 0.9918X - 3.5478$, $r = 0.9936$; 白术内酯 III: $Y = 0.4699X - 0.3463$, $r = 0.9933$; r 值均大于 0.99 以上, 说明白术内酯 I、II、III 分别在 0.1~100 ng/mL、0.138 ~ 138 ng/mL、0.141 ~ 141 ng/mL 范围内线性关系良好。白术内酯 I、II、III 的定量下限分别为 1.25、1.725、1.765 ng/L ($S/N=10$)。白术内酯 I、II、III 的检测限分别为 0.1、0.138、0.141 ng/L ($S/N=3$)。

2.4 准确度与精密度 取低、中、高 3 个不同浓度的白术内酯 I、II、III 的质控样品, 每个浓度平行 6 次, 连续进行 3 天, 于日内和日间各测定 6 次, 分别计算日内与日间精密度(RSD)与准确度(RE)。准确度在 95% 以上, 日内和日间精密度均小于 10%, 均符合检测要求, 见表 2。

表 2 白术内酯 I、II、III 的日内与日间准确度与精密度($n=6$)

成分	浓度 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	日内 准确度 RE/%	日内 精密度 RSD/%	日间 准确度 RE/%	日间 精密度 RSD/%
白术内酯 I	2.5	95.9	3.32	95.15	5.56
	10	95.51	2.35	92.36	3.79
	100	90.76	3.2	90.12	2.9
白术内酯 II	3.45	105.31	4.57	102.31	3.68
	13.8	98.97	1.51	97.89	2.34
	138	104.93	5.12	100.12	4.95
白术内酯 III	3.53	96.29	5.74	97.89	4.78
	14.12	99.12	4.6	100.35	3.87
	141	92.54	2.7	92.57	3.12

2.5 基质效应 取空白血浆,按“1.4.4”项下处理后,加入低、中、高 3 个不同浓度的对照品系列的工作液, N₂ 流吹干后,乙腈复溶,每个浓度进样 6 次,记录峰面积 A;另取低、中、高 3 个不同浓度的对照品系列工作液, N₂ 流吹干后,乙腈复溶,每个浓度进样 6 次,记录峰面积 B;基质效应的 RSD 在 10% 以下,表明不会对样品的分析产生明显影响,见表 3。

表 3 白术内酯 I、II、III 的基质效应($n=6$)

成分	浓度/ $(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	基质效应/%	RSD/%
白术内酯 I	2.5	83.25	5.41
	10	80.12	6.01
	100	82.54	5.26
白术内酯 II	3.45	80.66	5.44
	13.8	82.94	7.08
	138	86.06	6.53
白术内酯 III	3.53	83.38	6.45
	14.12	81.89	5.64
	141	82.59	7.29

2.6 提取回收率 取空白血浆,按“1.4.4”项下处理后,加入低、中、高 3 个不同浓度的对照品系列工作液,于 35 ℃ 下 N₂ 流吹干,以 100 μL 乙腈复溶,每个浓度进样 6 次,记录峰面积 A;另取空白血浆,加入

低、中、高 3 个不同浓度的对照品系列工作液,同样按“1.4.4”项下处理后,于 35 ℃ 下 N₂ 流吹干,以 100 μL 乙腈复溶,每个浓度进样 6 次,获得相应峰面积值 B,计算提取回收率 A/B(%),见表 4。

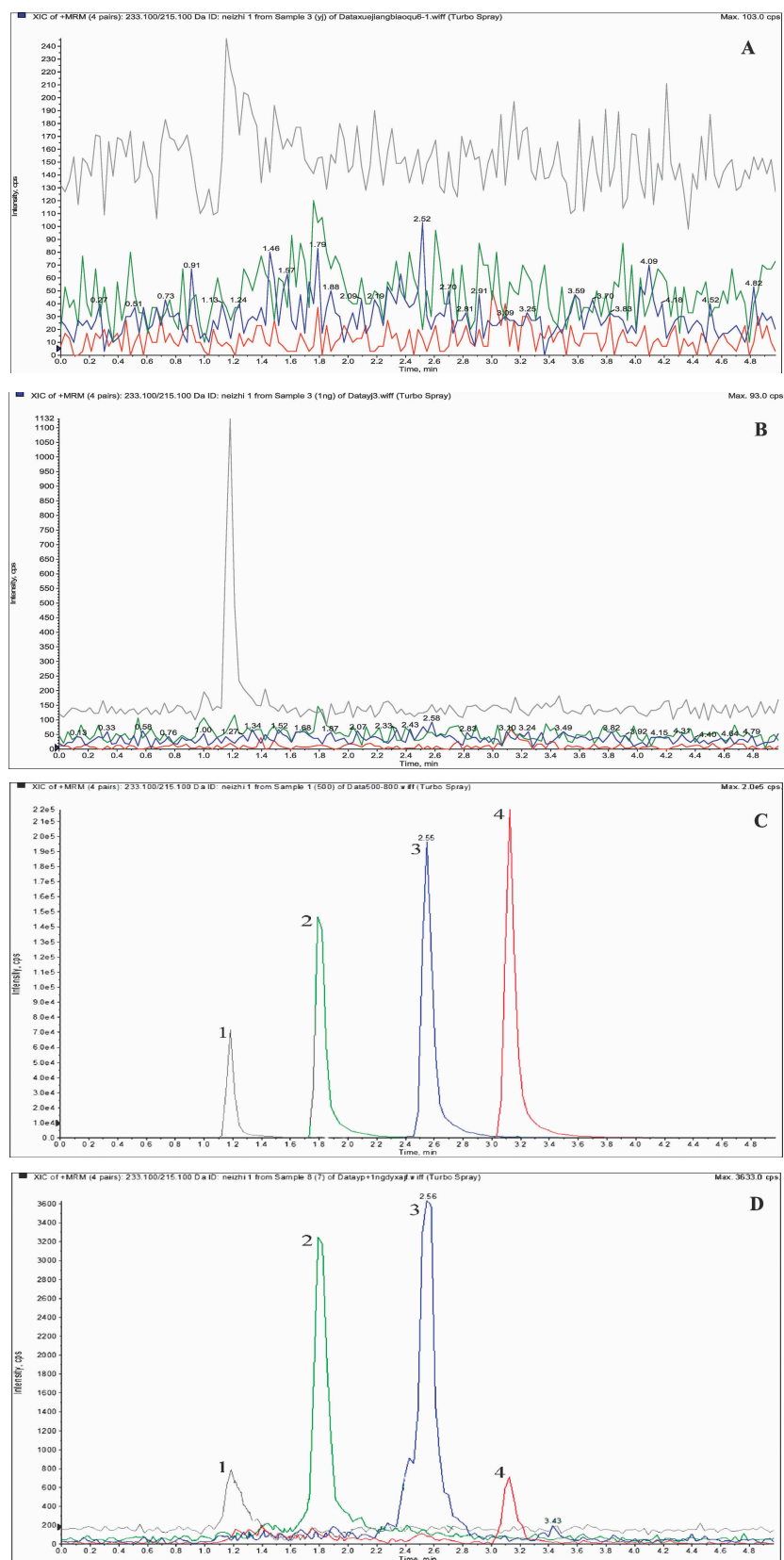
表 4 白术内酯 I、II、III 的提取回收率($n=6$)

成分	浓度/ $(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	提取回收率/%	RSD/%
白术内酯 I	2.5	86.14	5.62
	10	81.64	2.19
	100	83.83	2.77
白术内酯 II	3.45	90.51	6.4
	13.8	80.29	3.5
	138	82.77	5.74
白术内酯 III	3.53	83.36	7.31
	14.12	79.02	4.65
	141	84.93	3.67

2.7 稳定性 配制低、中、高 3 个不同浓度的质控样品,于 -20 ℃ 冰箱中冷冻 1 周,室温下解冻后,立即按“1.4.4”项下处理样品后,进样分析,如此重复 3 次冷冻与解冻过程,考察样品的 3 次冻融循环稳定性。24 h 内重复分析低、中、高 3 个不同浓度的质控样品,考察样品在进样瓶内的短期稳定性。将配制好的标准样品于 -20 ℃ 冰箱中贮存,在第 30 天取出测定,与样品配制当天所测得的浓度比较,考察样品的长期稳定性,见表 5。

表 5 白术内酯 I、II、III 的稳定性($n=6$)

成分	浓度 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	3 次冻融 稳定性/%	短期稳定 性 RSD/%	3 次冻融稳 定性 RSD/%
白术内酯 I	2.5	2.51	3.68	5.71
	10	3.14	1.57	4.21
	100	2.76	5.2	6.35
白术内酯 II	3.45	4.12	4.17	4.68
	13.8	2.16	3.51	5.12
	138	8.11	2.46	3.44
白术内酯 III	3.53	3.29	2.45	7.26
	14.12	4.12	3.24	4.51
	141	3.54	5.11	5.18



注:A. 空白血浆; B. 空白血浆+内标; C. 空白血浆+白术内酯 I、II、III+内标; D. 给药后 1 h 血浆样品+内标; 1. 内标(对乙酰氨基酚); 2. 白术内酯 III; 3. 白术内酯 I; 4. 白术内酯 II。

图 1 大鼠血浆中白术内酯 I、II、III +内标的色谱图

2.8 药动学结果 白术内酯 I、II、III 的平均血药浓度-时间曲线见图 2。白术内酯 I、II、III 入血吸收较快,在 0.0833 h 即可检测到,在血浆中可以持续 12 h 左右;白术内酯 I、II 成分的首次达峰时间点接近,都在 0.5 h 左右,白术内酯 III 成分达峰时间在 1 h。

比较表 6-1、6-2、6-3 发现随着给药剂量的增加,大鼠体内血浆中白术内酯 I、II、III 的达峰浓度逐渐增加,由图 3 可以看出白术内酯 I、II、III 在大鼠体内的 AUC_{0-t} 和剂量呈正相关。

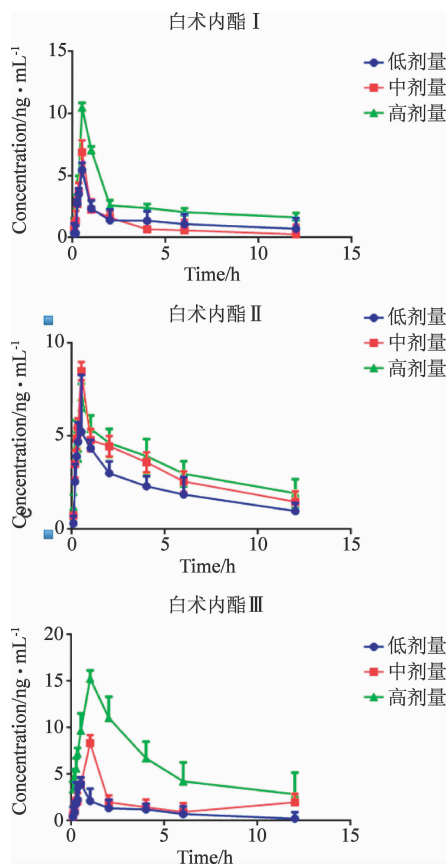


图 2 大鼠体内白术内酯 I、II、III 的药-时曲线

表 6-1 低剂量组白术内酯 I、II、III 的药代动力学参数($n=6$)

成分	T_{max}/h	$C_{max}/(\mu g \cdot L^{-1})$	$AUC_{0-12h}/(h \cdot \mu g \cdot L^{-1})$	$t_{1/2}/h$
白术内酯 I	0.5	5.45	9.79	10.61
白术内酯 II	0.5	5.90	25.91	11.98
白术内酯 III	1	3.97	11.62	3.42

表 6-2 中剂量组白术内酯 I、II、III 的药代动力学参数($n=6$)

成分	T_{max}/h	$C_{max}/(\mu g \cdot L^{-1})$	$AUC_{0-12h}/(h \cdot \mu g \cdot L^{-1})$	$t_{1/2}/h$
白术内酯 I	0.5	6.88	15.66	10.36
白术内酯 II	0.5	7.51	29.53	11.64
白术内酯 III	1	6.37	22.85	3.82

表 6-3 高剂量组白术内酯 I、II、III 的药代动力学参数($n=6$)

成分	T_{max}/h	$C_{max}/(\mu g \cdot L^{-1})$	$AUC_{0-12h}/(h \cdot \mu g \cdot L^{-1})$	$t_{1/2}/h$
白术内酯 I	0.5	10.5	31.71	12.71
白术内酯 II	0.5	9.51	38.72	10.72
白术内酯 III	1	8.57	40.49	3.92

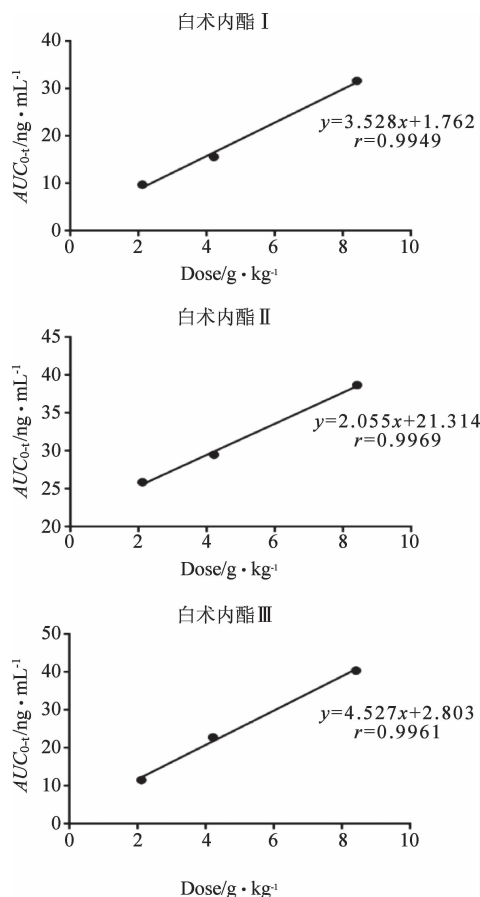


图 3 大鼠体内白术内酯 I、II、III 的 AUC_{0-t} 和剂量之间的关系

3 讨论

课题组前期已对不同产地的白术进行指纹图谱和含量测定^[15],结合实验结果对白术进行分析,综合评分发现祁门产地的白术质量明显优于其它产地。相关文献报道,白术中白术内酯类成分具有改善胃肠功能^[16]、抗炎^[17]和抗肿瘤^[18-19]等作用,大剂量白术水煎剂能促进胃肠运动^[20],而且随着剂量的增加作用也增强。因此,本研究通过对报道的白术内酯的药代动力学检测方法进行改进,建立了一个灵敏、快速、可靠的 UPLC-MS/MS 法,并验证了该方法可以定量大鼠血浆中白术内酯 I、II、III 的浓度。

在药代动力学实验中,对于生物样品的处理考

察了乙腈沉淀蛋白和乙酸乙酯萃取两种方法,由于白术入血后的浓度极低,故选择通过乙酸乙酯萃取后浓缩复溶法处理生物样品。药动学实验结果可看出,白术内酯在 5 min 内即可检测到,吸收快、达峰时间长、半衰期长,AUC 与剂量呈线性关系,随剂量的增大而增大。

此课题研究还存在一定的局限性,首先是药物作用机制不明确,其次是未能将白术内酯 I、II、III 的药代动力学与药效学相结合。白术内酯 I、II、III 的作用机制与发挥健脾益气功效的联系还需要进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 彭华胜,王德群. 白术道地药材的形成与变迁[J]. 中国中药杂志,2004(12):15-17.
- [2] ZHU B,ZHANG Q L,HUA J W,et al. The traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Atractylodes macrocephala* Koidz: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018,226:143-167.
- [3] HUANG H L,LIN T W,HUANG Y L,et al. Induction of apoptosis and differentiation by atractylenolide-1 isolated from *Atractylodes macrocephala* in human leukemia cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2016,26(8),1905-1909.
- [4] DONG H,HE L,HUANG M,et al. Anti-inflammatory components isolated from *Atractylodes macrocephala* Koidz[J]. *Nat Prod Res*,2008,22(16):1418-1427.
- [5] HOANG LE S,TRAN M H,LEE J S,et al. Inflammatory inhibitory activity of sesquiterpenoids from *Atractylodes macrocephala* rhizomes [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2016,64(5):507-511.
- [6] ZHANG N,LIU C,SUN T M,et al. Two new compounds from *Atractylodes macrocephala* with neuroprotective activity[J]. *J Asian Nat Prod Res*,2017,19(1):35-41.
- [7] WANG C,DUAN H,HE L. Inhibitory effect of atractylenolide I on angiogenesis in chronic inflammation in vivo and in vitro[J]. *Eur J Pharmacol*,2009,612(1-3):143-152.
- [8] 郝延军,桑育黎,李宝林,等. 白术内酯 I 及白术内酯 III 对唾液淀粉酶活性的影响 [J]. 时珍国医国药,2006(9):1617-1618.
- [9] 张奕强,许实波,林永成. 白术内酯系列物的胃肠抑制作用[J]. 中药材,1999(12):636-640.
- [10] LI Y,ZHANG Y,WANG Z,et al. Quantitative analysis of atractylenolide I in rat plasma by LC-MS/MS method and its application to pharmacokinetic study [J]. *J Pharm Biomed Anal*,2012,58:172-176.
- [11] WANG R,WANG G,HAO H,et al. Quantitative determination of atractylenolide III in rat plasma by liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006,831(1-2):36-41.
- [12] Chen Q H,He H S,Li P,et al. Identification and quantification of atractylenolide I and atractylenolide III in *Rhizoma Atractylodes macrocephala* by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*,2013,27(6):699-707.
- [13] SHI Y Y,GUAN S H,TANG R N,et al. Simultaneous determination of atractylenolide II and atractylenolide III by liquid chromatography tandem mass spectrometry in rat plasma and its application in a pharmacokinetic study after oral administration of *Atractylodes macrocephala* Rhizoma extract [J]. *Biomed Chromatogr*, 2012,26(11):1386-1392.
- [14] 朱钊铭,李汉成,罗佳波. HPLC-MS 法同时测定白术内酯 I、II、III 及其在大鼠体内的药动学[J]. 中药药理与临床,2013,29(6):25-29.
- [15] 姚兆敏,汪电雷,彭华胜,等. 白术 UPLC 指纹图谱模式识别及含量测定研究[J]. 中药新药与临床药理,2018,29(5):622-629.
- [16] SONG H P,HOU X Q,LI R Y,et al. Atractylenolide I stimulates intestinal epithelial repair through polyamine-mediated Ca²⁺ signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2017,28:27-35.
- [17] LI W F,ZHI W B,LIU F,et al. Atractylenolide I restores HO-1 expression and inhibits Ox-LDL-induced VSMCs proliferation, migration and inflammatory responses in vitro[J]. *Exp Cell Res*,2017,353(1):26-34.
- [18] LONG F,WANG T,JIA P,et al. Anti-Tumor Effects of Atractylenolide-I on Human Ovarian Cancer Cells [J]. *Med Sci Monit*,2017,23:571-579.
- [19] WANG T, LONG F, ZHANG X, et al. Chemopreventive effects of atractylenolide II on mammary tumorigenesis via activating Nrf2-ARE pathway[J]. *Oncotarget*,2017,8(44):77500-77514.
- [20] 张佳艺,闫梓乔,李英,等. 大剂量白术临床应用现状[J]. 河南中医,2018,38(5):801-804.