

· 论著 ·

HMS-01 在小鼠体内的药动学研究

史小飞^a, 陈 弋^a, 向科发^a, 景 凯^a, 高 越^b, 刘 霞^a (海军军医大学: a. 药理学系, b. 第一附属医院临床研究中心, 上海 200433)

[摘要] 目的 研究 HMS-01 在小鼠体内的药动学, 为后续研究、提供支持。方法 采用液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 技术, 建立灵敏、特异的测定血浆等生物样品中 HMS-01 浓度的分析方法, 用建立的方法开展 HMS-01 在 C57BL/6J 小鼠体内药动学研究。分别对其进行了 3 个剂量单次灌胃给药、1 个剂量单次静注给药的药动学研究, 以获得基本药动学参数。结果 小鼠药代动力学结果表明, HMS-01 肠道吸收快, 小鼠口服生物利用度中等 (50% ~ 70%)。HMS-01 在小鼠体内的暴露水平 (AUC 和 $c_{\max}$) 随剂量的增加而增加, 其中 AUC 随剂量的增加成线性相关。HMS-01 静脉给药后, 在小鼠体内的半衰期不长 (约 1 h); 血浆清除率 ($CL_{\text{tot,p}}$) 为 2.8 L/(h·kg), 与小鼠肝血流量相当; 表观分布容积 (V_{ss}) 为 5 L/kg, 远大于小鼠总体液。雌雄小鼠经 HMS-01 口服 30、60 mg/kg, 在 AUC 和 F 有显著差异 ($P < 0.05$), 在 $c_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL_{\text{tot,p}}$ 、MRT、 V_{ss} 等参数上接近, 均无显著差异。结论 HMS-01 在小鼠体内的药动学过程有性别差异, 雌性小鼠的血药浓度时间曲线下面积、生物利用度均高于雄性。由于口服生物利用度尚可, 可考虑通过口服给药途径对 HMS-01 治疗小鼠心衰的进一步的体内研究提供依据。

[关键词] HMS-01; 药动学; 小鼠; 液相色谱-串联质谱法

[文章编号] 2097-2024(2023)03-0168-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202211015

Pharmacokinetic study of HMS-01 in mice

SHI Xiaofei^a, CHEN Yi^a, XIANG Kefa^a, JING Kai^a, GAO Yue^b, LIU Xia^a (a. School of Pharmacy; b. Clinical Research Center, The First Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To study the pharmacokinetics of HMS-01 in mice and provide support for subsequent studies. **Methods** Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) was used to establish a sensitive and specific method for the determination of the concentration of HMS-01 in plasma and other biological samples. The pharmacokinetics of HMS-01 in C57BL/6J mice were studied by the established method. To obtain the basic pharmacokinetic parameters, three doses of HMS-01 were given orally and one dose of HMS-01 was given intravenously. **Results** The pharmacokinetic results of mice showed that the intestinal absorption of HMS-01 was fast, the oral bioavailability of HMS-01 in mice was moderate (50% to 70%). The exposure levels (AUC and $c_{\max}$) of HMS-01 in mice increased with the increase of dosage, while the AUC was linearly correlated with the increase of dosage. After intravenous administration of HMS-01, the half-life period in mice was about 1 h which was not long. The plasma clearance rate ($CL_{\text{total,p}}$) was 2.8 L/h·kg, which was similar to the hepatic blood flow of mice. The apparent volume of distribution (V_{ss}) was 5 L/kg, which was much larger than the total mouse fluid. There were significant differences in AUC and F ($P < 0.05$), but no significant differences in parameters such as $c_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, $CL_{\text{tot,p}}$, MRT, V_{ss} in male and female mice which were given 30 and 60 mg/kg HMS-01 orally. **Conclusion** The pharmacokinetic process of HMS-01 in mice showed gender differences, and the area under the curve of blood concentration time and bioavailability of female mice were higher than that of male mice. As oral bioavailability was reasonable, further *in vivo* studies on HMS-01 in mice with heart failure by oral administration could be considered to provide evidence.

[Key words] HMS-01; pharmacokinetics; mice; LC-MS/MS method

0 前言

心力衰竭 (HF) 是由心脏结构和/或功能异常引

起, 并由客观证据证实肺部或全身充血的一种心功能障碍所致的临床综合征^[1], 表现为体液潴留、呼吸困难、乏力等。心衰影响全球超过约 6,400 万人, 总体患病率约为 1.5% 至 4%, 具有发病率高、死亡率高、生活质量差、治疗费用高等特点^[2]。慢性心衰主要表现为射血分数降低的心力衰竭 ($EF \leq 40\%$, heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)^[3]。2022 年美国心脏协会颁发指南, 确定了 HFrEF 治疗的一线四联药物: 血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、 β 受

[基金项目] 上海市科委生物医药领域科技支撑项目 (19431901400)

[作者简介] 史小飞, 硕士研究生, Email: 1104955850@qq.com

[通信作者] 高 越, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药物质基础研究与复杂体系药物分析, Email: gaoyue2000@hotmail.com;

刘 霞, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心脑血管药理学, Email: lxflying@aliyun.com

体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂^[4]。虽然目前治疗心衰的药物有很大进展,但心衰患者生存率依然面临严峻挑战,5 年生存率仅 50% 左右,与肿瘤生存率相仿^[5]。因此,市场呼唤全新靶点的全新药物。

急性期蛋白 ORM 是本课题组自主发现的一个治疗心衰的潜在药物靶点,能够有效的改善小鼠的心功能,ORM 尾静脉给药后显著增加心衰小鼠的射血分数,已经申请了专利(ZL201810565267.3)。然而,由于 ORM 是血液制品,价格昂贵,需注射给药,存在其药物开发的困难。本课题组获得了一个全新小分子化合物 HMS-01,该小分子化合物靶向上调 ORM 表达,有望进一步开发为具有治疗心衰作用的新靶点药物。为进一步了解 HMS-01 的药动学特点,本课题组采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)技术^[6-7],研究建立灵敏、特异的测定血浆等生物样品中 HMS-01 浓度的分析方法,并开展 HMS-01 在小鼠体内的药动学研究,为后续药物研究提供理论依据。

1 实验材料

1.1 仪器

Agilent 1 290 Infinity II 液相色谱仪(Agilent Technologies, 美国)、4 000 Q-Trap 型串联质谱仪(AB Sciex, 美国);低温高速离心机(Thermo, 德国);Mettler XP56 百万分之一电子天平(梅特勒-托利多, 瑞士);Millipore-Q 超纯去离子水净化仪(Millipore, 美国);小型摇床和涡旋混合仪(IKA, 德国)。

1.2 试剂

HMS-01(上海青玄生物科技有限公司,纯度:98.8%,批号:200502);内标罗红霉素(上海百灵威科技有限公司,纯度:98%,批号:LOC0T99);乙腈、甲醇(Sigma-aldrich, HPLC 纯试剂);甲酸(纯度:LC-MS 级)和甲酸铵(Aldrich-Fluka, 纯度:LC-MS 级);特丁基甲醚(Aldrich-Fluka, 纯度:≥99.8%)。其它有机试剂为中国医药(集团)上海化学试剂公司市售分析纯。

1.3 动物

健康 C57BL/6J 小鼠,雄性和雌性各 123 只,体重 18~22g,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,合格证号:SCXK(京)2019-0008。自由饮水。

2 实验方法

2.1 实验过程

设置口服(p.o.)给药 3 个单剂量组(30、60 及

150 mg/kg 体重)和一个静脉(i.v.)给药(6 mg/kg 体重)单剂量组。C57BL/6J 小鼠 246 只,随机分组,每组动物数为 6,雌雄各半。在动物房适应 5 d 后,开始动物试验。给药 HMS-01 前后,在异氟烷麻醉状态下眼窝静脉窦采血,每只小鼠每次采血量约 50~75 μl 左右(2~3 小滴血),置 0.2 ml 肝素化离心管中。采血时间点安排为:0、0.083(仅静脉组)、0.25、0.5、1、2、4、6、8、10 及 24 h。

2.2 血浆样品前处理方法

小鼠血浆样品(40 μl)加入 804 μl 特丁基甲醚(含 91 nmol/L 的 IS 内标)进行液液萃取。经振摇(1 600 r/min, 5 min)和离心(14 800 r/min, 5 min)后吸取 600 μl 上清液至 1.5 ml 离心管中,在 N₂ 气下吹干(30 °C 加热),用 120 μl 乙腈复溶。经振摇(1 600 r/min, 5 min)和离心(14 800 r/min, 5 min)后取 50 μl 用于进样分析。

2.3 色谱条件

色谱柱为 Gemini C₁₈ (2.0 mm×50 mm, 5 μm),流动相:溶剂 A:水(含 0.04%甲酸+5 mmol/L 甲酸铵),溶剂 B:乙腈(含 0.04%甲酸),洗针液:乙腈。梯度洗脱,洗脱程序如下:0~2 min, 90% A+10% B;2~6 min, 5% A+95% B;6~8 min, 90% A+10% B。流速:0.35 ml/min,柱温:25 °C,进样量 5 μl,运行时间 8 min。

2.4 质谱条件

离子源参数:离子源为涡轮喷射,气帘气压力为 20 psi,毛细管电压为 5.5 kV,辅助加热气温度为 500 °C,雾化气压力为 40 psi,辅助加热气压力为 60 psi。各化合物 MRM 参数见表 1。

表 1 MRM 模式下待测物和内标的离子化参数

化合物	去簇电压(V)	母离子(Da)	子离子(Da)	碰撞能(V)	碰撞室出口电压(V)
HMS-01	106	772.5	214.2	39	16
罗红霉素	111	837.5	158.1	45	14

2.5 相关溶液的配制

内标工作溶液配制:精密称取 HMS-01 对照品 2.634mg,置于 1.5ml EP 管中,加 0.675ml 乙腈溶解,摇匀,得浓度为 5mmol/L 对照品储备液,-70 °C 存储。同时,精密称取 4.366 mg 的罗红霉素,置于 1.5ml EP 管中,加 1.04 ml 乙腈溶解,摇匀,得浓度为 5mmol/L 内标储备液,-70 °C 存储。

标准曲线溶液制备和质控溶液制备:以乙腈为溶剂,将 HMS-01 储备液稀释至浓度为 20 μmol/L 的工作液 A,再采用逐级稀释法配制浓度为 78.13、

156.3、312.5、625、1 250、2 500、5 000、10 000 nmol/L 的标准曲线工作液;再取各标准曲线工作液,以小鼠血浆为基质配制浓度为 3.906、7.81、15.6、31.25、62.5、125、250、500、1 000 nmol/L 标准曲线溶液。随行质控溶液工作液 HMS-01 的低定量下限(LLOQ)为 78.13nmol/L,其低、中、高浓度分别为 160、1 600、16 000 nmol/L;质控样品 LLOQ 为 3.906 nmol/L,低、中、高浓度分别为 8、80、800 nmol/L。

2.6 选择性考察和系统残留

选择性考察:取 6 个不同来源的小鼠空白血浆以及空白血浆配制的定量下限(LLOQ)样品按照“2.2”项下操作,考察 6 个不同个体的空白小鼠血浆在对照品和内标保留时间处是否有干扰。

残留考察:运行定量上限(ULOQ)样品后,运行 1 个双盲样品,按“2.2”项下操作,至少考察 3 次。

2.7 回归方程

以 HMS-01 与内标峰面积比分别对血浆样品中 HMS-01 的浓度进行线性回归(拟合方程 $Y=aX+b$),并以浓度的倒数($1/X$)为加权系数,求算回归方程。

2.8 定量下限、精密度与准确度

定量下限血浆样品处理按照“2.2”项下操作,进行 6 样本分析,连续测定 3 批次,并根据当前批次标准曲线计算每一样本的测得浓度,计算该浓度的日内和日间精密度和准确度。

低、中、高浓度 QC 样品(血浆浓度均分别为 8.00、80.0 和 800 nmol/L)处理按照“2.2”项下操作,每个浓度进行 6 样本分析,分别在第 2 日、3 日计算实际浓度,测定批内、批间的精密度和准确度。

2.9 基质效应和提取回收率

对 6 个批号的单个空白小鼠血浆样品进行处理,提取完成吹干后,在假定 100% 提取回收率的前提下,用含有低浓度(8 nmol/L)和高浓度(800 nmol/L)质控水平的 HMS-01 和内标(100 nmol/L)的复溶溶液复溶空白提取基质,测得的峰面积为 Set1。

将包含低浓度(8 nmol/L)和高浓度(800 nmol/L)质控水平的 HMS-01 和内标(100 nmol/L)的复溶溶液,平行 3 份,测得的 nmol/L 峰面积为 Set2。

基质效应(ME)= $\text{Set1}/\text{Set2} \times 100\%$ 。

8、80、800 nmol/L 的 3 个浓度的质控样品,按“2.2”项下方法处理后进样分析得待测物的峰面积为 Set3,各浓度制备 3 个样品。

回收率(RE)= $\text{Set3}/\text{average Set1} \times 100\%$ 。

2.10 稳定性

处理样品过程中的短期稳定性:小鼠血浆样品加特丁基甲醚 3 h 后 HMS-01 的稳定性以 3 个 LQC(8 nmol/L)、3 个 HQC(800 nmol/L)作为一套稳定性样品。3 个 LQC 和 3 个 HQC 样品各取 2 μL ,加内标 4 μL 和特丁基甲醚 800 μL 后,再加入 38 μL 小鼠空白血浆,在室温下放置 3 h 后,按“2.2”中描述的方法进行分析以考察其稳定性。

进样器上短期稳定性:小鼠血浆样品中 HMS-01 的进样盘放置稳定性以 6 个 LQC(8 nmol/L)、6 个 HQC(800nmol/L)作为一套稳定性样品,在首次分析后继续储存在进样板上(进样器温度为 8 $^{\circ}\text{C}$),放置 11 h 后用新绘标准曲线计算质控样品的浓度。

2.11 稀释可靠性验证

用小鼠血浆配制 HMS-01 浓度为 50 $\mu\text{mol/L}$,按“2.2”项下方法进行样品前处理,乙腈复溶后得上清液备用。随后用乙腈(含 91nmol/L 的内标)溶液稀释该上清液,平行稀释 6 个样品,稀释倍数为 100 倍。

2.12 数据处理

使用 AB 公司的 Analyst 软件输出原始图谱、浓度、准确度等数据。利用 EXCEL 计算均值,标准偏差,变异系数等参数。HMS-01 药动学参数用 InnaPhase Kinetica2000TM 软件(美国)用非房室模型分析处理。

2.13 统计学方法

采用 Graphpad Prism 8 软件对数据进行处理和分析,结果以(均数 $\pm$ 标准差)表示,采用 t 检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义, $P<0.01$ 认为有极显著差异。

3 实验结果

3.1 选择性考察和系统残留

结果表明,空白小鼠血浆中的内源性物质不干扰 HMS-01 的测定。空白样品、LLOQ 样品和给药(i.v., HMS-01 2 030 nmol/L; i.v., 内标 100 nmol/L) 0.5 h 血浆样品中成分色谱见图 1。在本试验条件下,残留的各待测物响应值低于其定量下限各待测物响应值 20%,说明残留效应对血浆中各待测物测定的影响可以忽略不计。

3.2 标准曲线

测定小鼠血浆中 HMS-01 的线性范围为 3.91 ~ 1 000 nmol/L。典型标准曲线回归方程为: $Y = 0.021\ 5X + 0.007\ 56(r = 0.999\ 5)$ 。

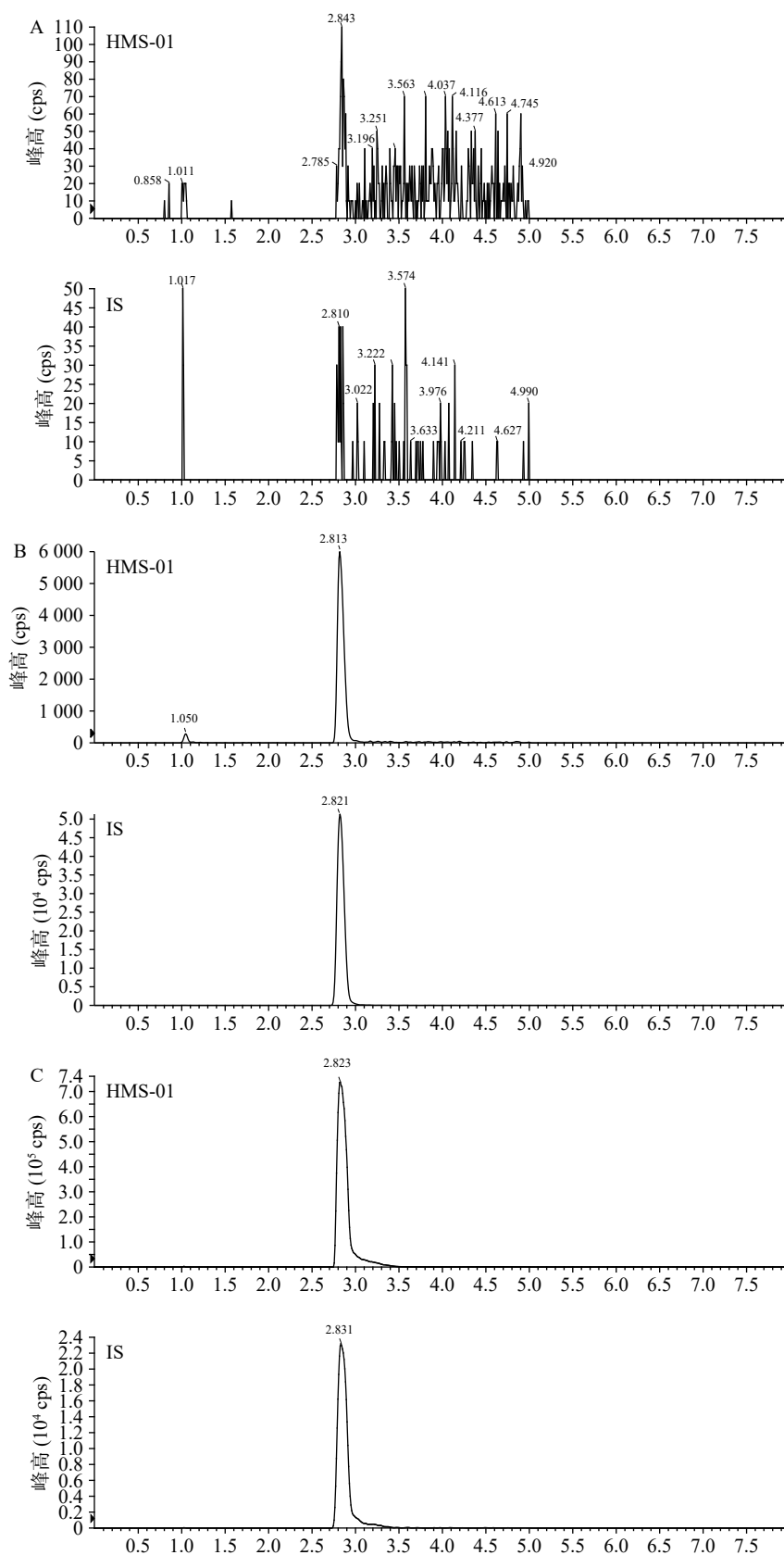


图 1 HMS-01 和内标 LC-MS/MS 图

A. 双空白样品中色谱图; B. 定量下限样品中色谱图; C. 给药后的血浆样品色谱图。

3.3 定量下限、精密度和准确度

定量下限血浆样品(HMS-01)为 3.91 nmol/L

的日内精密度为 3%, 准确度为 105.9%; 日间精密度为 8.5%, 准确度为 115.9%。HMS-01 低、中、高

质控样品的精密度和准确度如表 2 所示。均符合生物样品测定相关要求^[8]。

表 2 HMS-01 在小鼠血浆中的精密度和准确度
(批内 $n=6$, 批间 $n=18$)

浓度 (nmol/L)	日内精密度			日间精密度		
	实测浓度 (nmol/L)	精密度 (%)	准确度 (%)	实测浓度 (nmol/L)	精密度 (%)	准确度 (%)
8	7.838	2.04	97.98	7.783	4.92	97.29
80	76.93	0.89	96.16	85.24	9.76	106.55
800	710.3	1.41	88.75	821.5	9.96	102.69

3.4 基质效应和回收率

内标归一化基质效应因子(待测物面积比/内标面积比)为 0.92 ~ 1.12, 内标归一化基质效应因子精密度 CV 均小于 15%, 说明建立的样品处理条件下基本无基质干扰。小鼠血浆中 HMS-01 提取回收率为 81.7% ~ 95.1%, 内标回收率为 81.4% ~ 93.9%。提取回收率的各浓度精密度 CV 均小于 15%, 符合生物样品提取要求。

3.5 稳定性、稀释可靠性验证

处理样品过程中的室温短期稳定性: 各浓度的处理后样品平均实测浓度相对于理论浓度介于 95.4% ~ 109.1%。

处理后样品中 HMS-01 的稳定性: 各浓度的处理后样品平均实测浓度相对于理论浓度介于 87.4% ~ 106.0%。

各浓度的处理后样品平均实测浓度相对于理论浓度均介于 85% ~ 115%, 上述情况下待测物视为稳定。

稀释后准确度 87.8% ~ 111%, RSD 为 8.5% 表 3, 表明稀释可靠。

3.6 HMS-01 在小鼠上药动学研究结果

雌雄小鼠给药后不同时间点的血药浓度, 相关平均时间-血药浓度曲线见图 2。雌雄小鼠体内 HMS-01 暴露水平(AUC)分别与 HMS-01 剂量相关性分析结果见表 3。小鼠药动学结果表明, HMS-01 肠道吸收快, 小鼠口服生物利用度中等(50% ~ 70%)。HMS-01 在小鼠体内的暴露水平

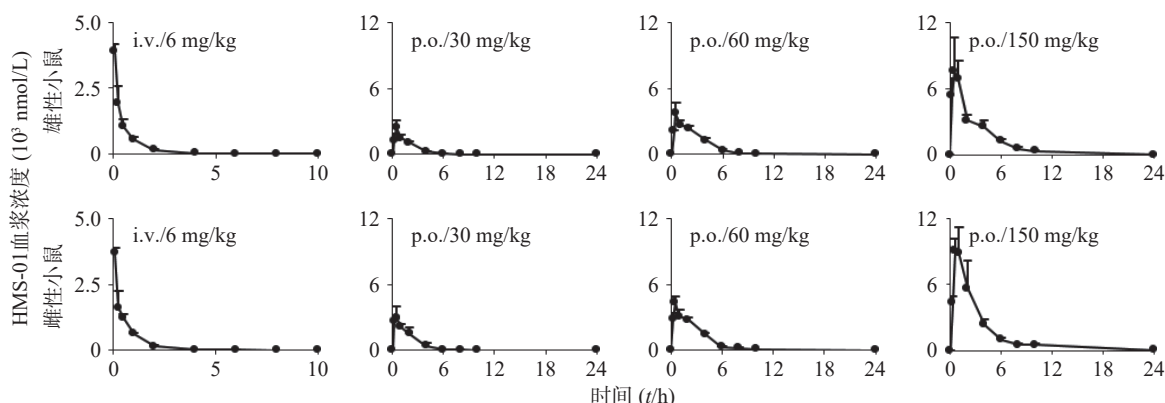


图 2 HMS-01 小鼠血浆药时曲线

表 3 HMS-01 在小鼠体内暴露水平与剂量的相关性

药代参数	i.v. (6 mg/kg)		p.o. (30 mg/kg)		p.o. (60 mg/kg)		p.o. (150 mg/kg)	
	雄小鼠组	雌小鼠组	雄小鼠组	雌小鼠组	雄小鼠组	雌小鼠组	雄小鼠组	雌小鼠组
C_{max} (nmol)	3,910±254	3,700±184	2,420±728	3,207±704	3,770±939	4,337±536	7,933±2493	9,713±1,824
T_{max} (h)	—	—	0.5±0	0.42±0.14	0.5±0	0.5±0	0.67±0.29	0.67±0.29
AUC_{0-24h} (nmol·h)	1,919±79.1	1,914±142	4,566±656	6,233±733*	11,230±765	12,937±411*	23,320±4005	28,342±3300
$AUC_{0-\infty}$ (nmol·h)	1,923±78.1	1,917±142	4,638±654	6,301±722*	11,248±768	12,997±416*	23,346±3,999	28,375±3,289
$t_{1/2}$ (h)	1.09±0.01	1.09±0.03	2.66±0.18	2.71±0.26	2.33±0.09	2.50±0.50	2.56±0.17	2.77±0.64
MRT (h)	2.07±1.35	1.86±0.75	2.82±0.26	2.41±0.21	2.96±0.15	3.09±0.49	3.42±0.30	3.32±0.16
$CL_{tot,p}$ (L/(h·kg))	2.75±0.10	2.85±0.31	—	—	—	—	—	—
V_{ss} (L/kg)	5.62±3.48	5.17±1.64	—	—	—	—	—	—
F (%)	—	—	47.6±6.8	65.1±7.7*	58.5±4.0	67.6±2.1*	48.6±8.3	59.2±6.9

* $P<0.05$, 与雄小鼠组比较

- 社, 1958: 102.
- [20] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典一部[S]. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 171.
- [21] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典一部[S]. 北京: 人民卫生出版社, 1977: 354.
- [22] 江苏省食品药品监督管理局. 江苏省中药材饮片炮制规范[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2002: 331.
- [23] 内蒙古自治区食品药品监督管理局. 内蒙古蒙药饮片炮制规范(2020年版)[M]. 内蒙古: 内蒙古人民出版社, 2020: 248.
- [24] 天津市食品药品监督管理局. 天津市中药饮片炮制规范[M]. 天津: 天津食品药品监督管理局, 2012: 127.
- [25] 北京市食品药品监督管理局. 北京市中药饮片炮制规范[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 247.
- [26] 上海市药品监督管理局. 上海市中药饮片炮制规范: 2018年[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2019: 242.
- [27] 吉林省卫生厅. 吉林省中药炮制标准. 1986年[M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 1987: 74-75.
- [28] 廖佳慧. 使君子的质量标准提升研究[D]. 成都: 成都医学院, 2021: 3.
- [29] 廖佳慧, 楚洪军, 谢瑞, 等. 柱前衍生-高效液相色谱法比较使君子果实与种仁炮制前后使君子氨酸的含量[J]. [中医药导报](#), 2021, 27(11): 60-63.
- [30] 廖佳慧, 游元元, 楚洪军, 等. 使君子不同入药部位生品及炮制品的消积作用比较[J]. [中药与临床](#), 2021, 12(2): 18-20.
- [31] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[S]. 北京: 中国医药出版科技出版社, 2020: 224.
- [32] 姜舜尧, 田颂九. 用高效离子交换色谱法分析使君子药材中葫芦巴碱成分[J]. [中国中药杂志](#), 2004(2): 44-46.
- [收稿日期] 2022-11-29 [修回日期] 2023-02-22
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 172 页)

(AUC 和 $c_{\max}$) 随剂量的增加而增加, 其中 AUC 随剂量的增加成线性相关。HMS-01 静脉给药后, 在 小鼠体内的半衰期 1 h 左右; 血浆清除率 ($CL_{\text{total,p}}$) 为 2.8 L/(h·kg), 与小鼠肝血流量相当; 表观分布容积 (V_{ss}) 为 5 L/kg, 远大于小鼠总体液。雌雄小鼠 30、60mg/kg 经口服给药在 AUC 和 F 有显著差异 ($P<0.05$), 在 $c_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL_{\text{tot,p}}$ 、MRT、 V_{ss} 等参数上接近, 均无显著差异。

4 讨论

本文建立了快速、高效的 LC-MS/MS 法测定口服给药 3 个单剂量组和静脉给药单剂量组小鼠血浆中 HMS-01 浓度, 经方法学验证, 此方法的选择性、准确度、精密性、基质效应和稳定性均符合方法学要求, 适用于小鼠体内血药浓度测定。本实验结果表明, HMS-01 在小鼠体内的药动学过程有显著的性别差异, 雌性小鼠的生物利用度远高于雄性。考虑到心衰治疗需长期用药的现状, 加上本实验中口服给药低、中、高剂量组显示 HMS-01 肠道吸收快, 小鼠口服生物利用度尚可的特点, 且 HMS-01 在小鼠体内的暴露水平 (AUC 和 $c_{\max}$) 随剂量的增加而增加。因此, 可考虑通过口服给药途径对 HMS-01 治疗小鼠心衰的进一步的体内研究提供依据。

【参考文献】

- [1] BOZKURT B, COATS A J, TSUTSUI H, et al. Universal defini-

tion and classification of heart failure: areport of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure[J]. [J Card Fail](#), 2021, 23(3): 2021Mar1;S1071-2021Mar1;S9164(21) 00050-6.

- [2] SEFEROVIĆ P M, VARDAS P, JANKOWSKA E A, et al. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019[J]. [Eur J Heart Fail](#), 2021, 23(6): 906-914.
- [3] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. [Eur Heart J](#), 2021, 42(36): 3599-3726.
- [4] HEIDENREICH P A, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: areport of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. [J Am CollCardiol](#), 2022, 79(17): 1757-1780.
- [5] JONES N R, ROALFE A K, ADOKI I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis[J]. [Eur J Heart Fail](#), 2019, 21(11): 1306-1325.
- [6] ZHANG T T, WANG Y L, JIN B, et al. Plasma pharmacokinetics of isorhapontigenin, a novel derivative of stilbenes, in mice by LC-MS/MS method[J]. [J Asian Nat Prod Res](#), 2019, 21(9): 895-904.
- [7] ZHANG J L, SI H F, SUN J C, et al. Determination of myrtilignan levels in BALB/c mouse plasma by LC-MS/MS and a comparison of its pharmacokinetics after oral and intraperitoneal administration[J]. [BMC Vet Res](#), 2021, 17(1): 275.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2020年版. 四部[S]. 北京: 中国科技出版社, 2020: 466-468.

[收稿日期] 2022-11-07 [修回日期] 2023-02-20

[本文编辑] 李睿旻