

· 论著 ·

HPLC-MS/MS 测定当归六黄汤中 4 种不同成分的含量

李丹¹, 戴贤春², 王芳珍³, 陈奕含³, 杨萍³, 刘继勇^{1,2} (1. 复旦大学附属肿瘤医院药剂科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032; 2. 上海市质子重离子医院药剂科, 上海 201315; 3. 复旦大学药学院分析测试中心, 上海 201203)

[摘要] 目的 建立 HPLC-MS/MS 的分析方法同时测定当归六黄汤中 4 种主要成分黄柏碱、巴马汀、毛蕊异黄酮、阿魏酸的含量, 为当归六黄汤的质量控制提供方法学参考和借鉴。方法 基于 HPLC-MS/MS 的分析方法, 质谱检测采用 ESI 源 MRM 的正离子数据采集模式。色谱柱为 Agilent Extend-C₁₈ (5 μm, 4.6 mm×250 mm), 甲醇和含 0.5% 的甲酸水溶液进行梯度洗脱。结果 黄柏碱的线性范围为 2~200 nmol/ml, 巴马汀、毛蕊异黄酮、阿魏酸的线性范围均为 20~2 000 nmol/ml, 当归六黄汤 7 批样品中 4 种成分的含量相对稳定, 其中, 阿魏酸主要存在于黄柏和黄连中; 黄柏碱只在黄柏中测到; 毛蕊异黄酮在黄芩和黄芪中含量较高; 巴马汀在黄柏和黄芪中都能检测到。结论 该方法灵敏度高, 专属性好, 样品的稳定性良好, 能够满足中药复方定量分析的要求, 可用于当归六黄汤的质量控制和评价研究。

[关键词] 当归六黄汤; 黄柏碱; 巴马汀; 毛蕊异黄酮; 阿魏酸; 含量测定

[文章编号] 2097-2024(2024)06-0248-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202305007

Determination of four different components in Danggui Liu Huang decoction by HPLC-MS/MS

LI Dan¹, DAI Xianchun², WANG Fangzhen³, CHEN Yihan³, YANG Ping³, LIU Jiyong^{1,2} (1. Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Shanghai Proton and Heavy Ion Center, Shanghai 201315, China; 3. Instrumental Analysis Center, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective** To establish the method of simultaneous determination of four main components of Danggui Liu Huang Decoction, including phellodendrine, palmatine, calycosin, and ferulic acid and provide reference for the quality control of Danggui Liu Huang Decoction. **Methods** Based on the HPLC-MS/MS analysis method, the positive ion data acquisition mode were adopted for the mass spectrometry detection and the four main components were quantified with multiple reaction monitoring mode (MRM) by ESI source. The chromatographic column was Agilent Extend-C₁₈ (5 μm, 4.6 mm×250 mm), and gradient elution was performed with methanol and 0.5% formic acid in water. **Results** The linear range of phellodendrine was from 2-200 nmol/ml, and the linear range of palmatine, calycosin and ferulic acid was from 20-2 000 nmol/ml. The contents of the four components in the seven batches of Danggui Liu Huang Decoction were relatively stable, among which ferulic acid was mainly found in Phellodendrine and Coptidis; Phellodendrine was only detected in cortex phellodendri; the content of calycosin in Scutellaria baicalensis and Astragalus was higher; palmatine was detected in both Phellodendron and Astragalus. **Conclusion** The method had high sensitivity, good specificity and sample stability, which could meet the requirements of quantitative analysis of Traditional Chinese Medicine compounds, and could provide reference for further pharmacokinetics study on the content changes of traditional Chinese medicine compounds in biological samples.

[Key words] Danggui Liu Huang decoction; phellodendron; palmatine; calycosin; ferulic acid; content determination

当归六黄汤被国家中医药管理局录入《古代经典名方目录(第一批)》^[1]。其出于金元四大家李东

垣编纂的《兰室秘藏·自汗门》, 主治阴虚火旺之盗汗证。原方由当归、生地黄、黄芩、黄柏、黄连、熟地黄、黄芪等 7 味药组成。古代医家对当归六黄汤的临床应用较为单一, 主要局限于汗证。而现在对当归六黄汤应用十分广泛, 在原方的基础上加减药味仍取得了显著效果^[2-6]。涉及上呼吸道感染、心律失常、糖尿病及其并发症、更年期综合征、甲状腺功能亢进等多个系统疾病^[7-9]。

[基金项目] 上海市卫生健康委员会中医药传承和科技创新项目 (ZYCC2019023)

[作者简介] 李丹, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向: 中药药物分析, Email: danli14@fudan.edu.cn

[通信作者] 刘继勇, 博士, 主任药师, 教授, 研究方向: 药物新型给药系统, Email: liujiyong@fudan.edu.cn

当归六黄汤的活性成分种类包括生物碱、有机酸、黄酮等,有机酸主要成分以阿魏酸为主;生物碱中主要为黄柏碱、巴马汀、黄连碱、小檗碱等;黄酮类主要有毛蕊异黄酮、黄芩素等。阿魏酸作为有机酸中含量较高的成分,具有抗肿瘤、抗氧化等药理作用^[10-11],存在较大的开发潜力。黄柏碱和巴马汀均属于异喹啉生物碱类化合物,但两者极性差异相对较大。黄柏碱在降血压、抑制细胞免疫反应、中枢神经抑制方面的药理活性显著^[12]。巴马汀是很多重要复方中常见的生物碱之一,极性与小檗碱相似,具有抗糖尿病和抗氧化活性等多种药学功效^[13]。毛蕊异黄酮葡萄糖苷具有抗氧化、抗病毒、降血糖等多方面的药理作用^[14]。该方现阶段的研究大多停留于疗效观察,物质基础、成分分析及质量控制方面的研究相对较薄弱。关于当归六黄汤的定量分析及质量控制研究目前主要采用 HPLC^[15]的分析方法,少量定性研究采用 LC-MS^[16]的分析方法。LC-MS/MS 的灵敏度相对较高,可以满足对中药复方成分尤其微量成分定性定量要求以及药动学研究。该研究针对当归六黄汤主要有效成分建立了基于 HPLC-QTrap 的定量分析方法。采用了 MRM 的数据采集模式,测定当归六黄汤中 4 种主要成分黄柏碱、巴马汀、毛蕊异黄酮、阿魏酸的含量,以及当归六黄汤各单味药材中 4 种成分的含量差异,为当归六黄汤的质量控制及物质基础研究提供方法借鉴及参考依据。

1 材料

1.1 仪器

LC-20A 高效液相色谱仪(岛津);QTRAP® 4000 (AB Sciex); VORTEX GENIUS 3 涡旋仪(IKA); Milli-Q 纯水仪(Merck Millipore); MD 200 氮气吹干仪(CHINCAN); New Classic MF 电子天平(万分之一, METTLER TOLEDO); Z216MK 高速温控离心机(HERMLE)。

1.2 药品与试剂

盐酸黄柏碱(批号: 5436)、盐酸巴马汀(批号: 8103)、毛蕊异黄酮(批号: 7851)、阿魏酸(批号: 8042)这 4 种对照品的质量分数均 $\geq 99\%$,均购自上海诗丹德标准技术服务有限公司。甲醇(质谱级, 99.9%, 默克); 乙腈(质谱级, 99.9%, 默克); 甲酸[色谱级, $\geq 98\%$, 赛默飞世尔科技(中国)有限公司]; 水为 Milli-Q 纯水仪去离子水。当归六黄汤中各单味药材均购自复旦大学附属肿瘤医院草药房, 包括: 当归(批号: 20210615、20210705-1、20210723

产自甘肃)、生地黄(批号: 20201217-1、20210324-1、20210401-1, 产自河南)、熟地黄(批号: 200801、210702、210801, 产自河南)、黄连(批号: 201101、210310、210601, 产自四川)、黄柏(批号: 210106、210605、210803, 产自辽宁)、黄芪(批号: 20200926-1、20201010-1、20210318-1, 产自内蒙)、黄芩(批号: 20201219-1、20210104-1、20210603-1, 产自陕西)。

2 方法与结果

2.1 溶液配置

2.1.1 混合对照品溶液的配制

分别精密称取 4 个对照品(黄柏碱、巴马汀、毛蕊异黄酮、阿魏酸),用甲醇分别配制成浓度约 10 mmol/ml 的对照品溶液,取各对照品液 100 μ l 混合均匀,加甲醇至 1 ml 制备成浓度为 1 mmol/ml 的混合对照品储备液, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 密封保存备用。

2.1.2 标准曲线溶液的配制

精密量取 100 μ l 混合对照品储备液,首先稀释为 100 μ mol/ml 的标准溶液,之后逐级稀释为 2 μ mol/ml、0.5 μ mol/ml、0.2 μ mol/ml、50 nmol/ml、20 nmol/ml、10 nmol/ml、5 nmol/ml、2 nmol/ml 的系列标准曲线浓度。

2.1.3 供试品溶液的配制

样品制备方法参照文献并根据实际用量进行调整^[17]: 分别称取当归 1 g、地黄 1 g、熟地黄 1 g、黄芩 1 g、黄连 1 g、黄柏 1 g 和黄芪 2 g,粉碎过 20 目筛后,置于 250 ml 圆底烧瓶中,加入 10 倍(V/W)体积的超纯水室温浸泡 1 h,回流提取 30 min,过滤收集滤液,超纯水补足体积至 80 ml,随后取滤液 2 ml 于 50 ml 容量瓶,加入超纯水至刻度,获得复方供试品溶液。分别称取上述各单味药材 5 g,并分别粉碎过 20 目筛后,按照上述方法分别进行回流提取,获得各单味药材的供试品溶液。分别取复方供试品溶液和各单味药材供试品溶液稀释 10 倍后进样。

2.2 实验条件

2.2.1 色谱条件

Agilent Extend-C₁₈ 色谱柱(5 μ m, 4.6 mm \times 250 mm),流速为 0.3 ml/min,进样体积为 10 μ l,柱温为 25 $^{\circ}\text{C}$,流动相: 0.5% 甲酸水溶液(A), 甲醇(B)。洗脱梯度: 0 min 为 15% B, 5 min 为 50% B, 12~20 min 为 95% B, 20.1~35 min 为 15% B。

2.2.2 质谱条件

离子源为 ESI 源,雾化气压 GS1: 60 psi,辅助气压: 60 psi,喷雾电压: 4 500 V(正离子模式),温度: 500 $^{\circ}\text{C}$ 。采集模式: 多反应监测模式(MRM),阿

魏酸离子对: m/z 195.3-145.1, 保留时间 24.03 min;
巴马汀离子对: m/z 352.4-336.1, 保留时间 23.15 min;
毛蕊异黄酮离子对: m/z 285.2-270.0, 保留时间
25.79 min; 黄柏碱离子对: m/z 342.4-192.2, 保留时
间 19.85 min。

2.3 方法验证

在定量分析中,对建立的分析方法进行验证是
保证测定可靠、数据可信的必要条件。方法验证主
要包括以下几个方面。

2.3.1 专属性

选取 20 nmol/ml 浓度的混合对照品溶液进样,

4种成分的总提取离子流色谱图见图1A。当归六
黄汤复方供试品溶液的提取离子流色谱图见图1B。
黄柏碱的提取离子流色谱图见图1C,巴马汀提取
离子流色谱图见图1D,阿魏酸提取离子流色谱图
见图1E,毛蕊异黄酮提取离子流色谱图见图1F。
方法的专属性能够满足对中药复方主要成分的定
量分析要求。

2.3.2 线性范围

按“2.1.2”制备一系列浓度梯度的混合对照品
溶液后,由低浓度依次进样。方法的灵敏度较高,
在黄柏碱浓度 2 nmol/ml、巴马汀浓度 20 nmol/ml、

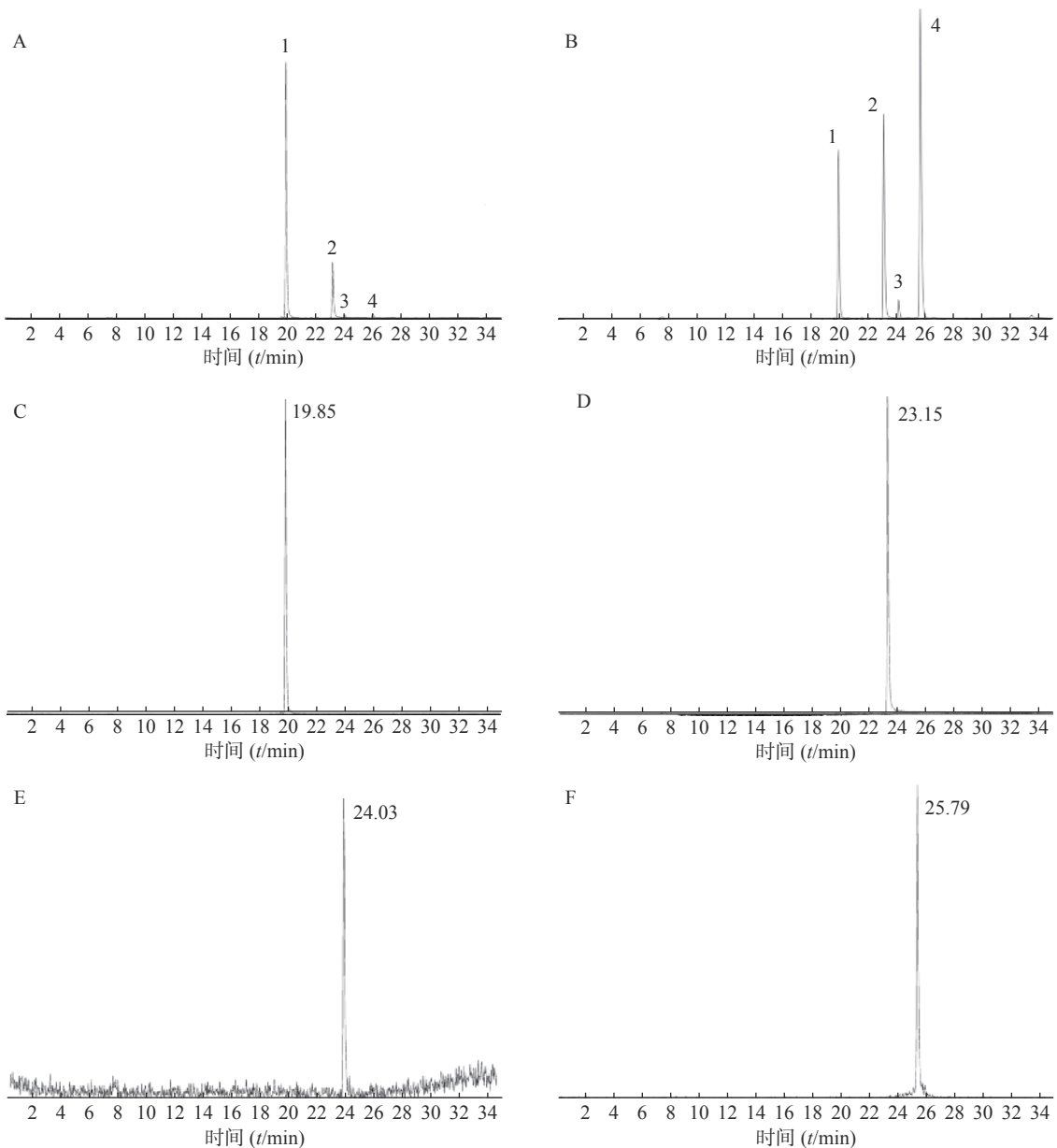


图1 不同样品的提取离子流色谱图

A. 20 nmol/ml 混合对照品提取总离子流色谱图; B. 当归六黄汤复方供试品溶液提取总离子流色谱图; C. 黄柏碱提取离子流色谱图;
D. 巴马汀的提取离子流色谱图; E. 阿魏酸提取离子流色谱图; F. 毛蕊异黄酮提取离子流色谱图
1. 黄柏碱; 2. 巴马汀; 3. 阿魏酸; 4. 毛蕊异黄酮。

黄连碱浓度 20 nmol/ml 和小檗碱浓度 20 nmol/ml 的样品中,测得信噪比远大于 10,能够满足对样品含量测定的要求。将药物峰面积和浓度之间进行线性回归,得到的标准曲线、线性范围如表 1,相关系数 r 在 0.992 0 ~ 0.999 6 之间。

表 1 4 种成分的标准曲线方程、相关系数、线性范围

成分	标准曲线方程	相关系数 r	浓度范围 (nmol/ml)
阿魏酸	$Y=443X+73.8$	0.999 2	20 ~ 2 000
黄柏碱	$Y=4.76\times 10^4 X+1.57\times 10^4$	0.995 8	2 ~ 200
巴马汀	$Y=1.02\times 10^4 X-4.35\times 10^3$	0.996 7	20 ~ 2 000
毛蕊异黄酮	$Y=1.54\times 10^3 X+73.8$	0.999 6	20 ~ 2 000

2.3.3 精密度试验

精密吸取 50 nmol/ml 混合对照品溶液 10 μ l,连续进样 6 次,记录峰面积。结果显示:阿魏酸、巴马汀、毛蕊异黄酮和黄柏碱峰面积的 RSD 分别为 1.14%、1.94%、2.09%、1.33%($n=6$)。连续进样 3 d,结果显示,阿魏酸、巴马汀、毛蕊异黄酮和黄柏碱峰面积的 RSD 分别为 1.96%、2.83%、1.85%、2.15%($n=3$),表明方法的精密度良好。

2.3.4 重复性试验

精密称取同批次当归六黄汤复方粉末 6 份,每份 1.0 g,参照“2.1.3”项下方法平行制备供试品溶液后进样,测定 4 种成分的含量。结果显示:阿魏酸、巴马汀、毛蕊异黄酮和黄柏碱含量的 RSD 分别为 1.89%、3.53%、2.12%、1.49%($n=6$),表明方法的重复性良好。

2.3.5 稳定性试验

分别精密吸取“2.4”项下供试品溶液,于室温放置 0 h、4 h、8 h、12 h、16 h、20 h、24 h 进样测定,记录峰面积。结果显示,阿魏酸、巴马汀、毛蕊异黄酮和黄柏碱峰面积的 RSD 分别为 0.96%、1.25%、1.21% 和 1.07%($n=7$),表明供试品溶液在室温下放置 24 h 内稳定。

2.3.6 加样回收率

取已知含量的复方供试品溶液 6 份,稀释 100 倍,每份取 5 ml。分别精密加入已知浓度的对照品溶液 0.5 μ mol/ml 阿魏酸 500 μ l、0.5 μ mol/ml 巴马汀 600 μ l、0.5 μ mol/ml 毛蕊异黄酮 1 ml 和 0.1 μ mol/ml 黄柏碱 500 μ l 混匀,加水定容至 10 ml 进样测定,计算加样回收率。结果显示,阿魏酸、巴马汀、毛蕊异黄酮和黄柏碱的平均加样回收率依次为 97.74%、98.09%、102.50% 和 95.05%,RSD 依次为 3.09%、2.87%、1.20% 和 2.14%($n=6$),表明方法准

确度良好,结果见表 2。

表 2 4 种成分的提取回收率 ($n=6$)

成分	序号	已知浓度 (nmol/ml)	加入浓度 (nmol/ml)	测得浓度 (nmol/ml)	提取回收率 (%)	RSD (%)
阿魏酸	1	22.50	25	46.82	97.74	3.09
	2	24.17	25	50.06		
	3	18.10	25	42.54		
	4	17.83	25	41.33		
	5	23.63	25	48.26		
	6	19.84	25	43.67		
巴马汀	1	32.81	30	63.57	98.09	2.87
	2	36.29	30	65.61		
	3	32.74	30	61.52		
	4	34.18	30	63.13		
	5	33.42	30	61.83		
	6	30.92	30	61.25		
毛蕊异黄酮	1	50.82	50	101.74	102.50	1.20
	2	53.50	50	103.86		
	3	51.22	50	103.12		
	4	49.31	50	100.53		
	5	51.08	50	103.24		
	6	55.33	50	106.26		
黄柏碱	1	6.54	5	11.18	95.05	2.14
	2	6.21	5	10.83		
	3	6.47	5	11.22		
	4	6.43	5	11.31		
	5	7.23	5	11.97		
	6	6.97	5	11.85		

2.4 样品的含量测定及主要成分来源分析

选取 3 批不同批号的单味药材,参照“2.1.3”的方法,制备 3 批当归六黄汤复方溶液,测定不同批次当归六黄汤 4 种主要成分的含量。同时制备各单味药材溶液,通过测定单味药材中不同成分的含量明确主要成分的来源。阿魏酸、黄柏碱、毛蕊异黄酮和巴马汀的质量分数见表 3。其中,当归、黄柏和黄连中均有阿魏酸,黄柏中阿魏酸含量最高。黄柏碱仅在黄柏中检出,其他单味药中均未检出黄柏碱。黄芩和黄芪中含有毛蕊异黄酮,黄芪中含量较高。黄柏和黄芪中均有巴马汀,黄芪中巴马汀的含量较高。生地黄和熟地黄中均未检出这 4 种主要成分,相关文献报道地黄中的主要成分为梓醇、糖类、氨基酸和地黄素等^[18-19]。生物碱、有机酸并不是地黄中的主要成分。

表3 当归六黄汤剂和单味药材中4种成分的含量

样品(批号)	质量分数(mg/g, n=3)			
	阿魏酸	黄柏碱	毛蕊异黄酮	巴马汀
S1	0.878±0.008	0.447±0.006	2.897±0.044	2.310±0.047
S2	0.745±0.012	0.466±0.008	2.634±0.043	2.375±0.042
S3	0.782±0.014	0.545±0.011	3.140±0.036	2.355±0.018
当归(20210723)	0.956±0.035	/	/	/
生地黄(20210401-1)	/	/	/	/
熟地黄(210801)	/	/	/	/
黄芩(20210603-1)	/	/	22.344±0.945	/
黄柏(210803)	7.475±0.192	3.461±0.146	/	6.073±0.715
黄连(210601)	0.428±0.017	/	/	/
黄芪(20210318-1)	/	/	0.621±0.001	17.389±0.07

3 讨论

3.1 色谱条件的选择

采用 HPLC 法进行样品的在线分离, 在建立方法的过程中对色谱中的流动相及洗脱梯度进行考察。甲醇对各成分的洗脱能力较好, 并能很好的改善峰形。而且在水相中加入 0.5% 的甲酸都能够改善生物碱成分的拖尾, 在对洗脱梯度进行优化时, 最终采用“2.2.1”项下的洗脱梯度, 能够实现各组分之间很好的分离并获得较好的峰形。

3.2 质谱条件的选择

黄柏碱、巴马汀、毛蕊异黄酮和阿魏酸在质谱分析中, 正离子的响应较负离子的响应好, 在正离子模式下, 以上成分母离子存在形式为 $[M+H]^+$, 通过二级裂解, 选取裂解稳定响应较好的离子对进行分析。同时对多反应监测模式下质谱参数 DP、CE 值进行优化。其中, 阿魏酸 DP: 55 V, CE: 23 V; 巴马汀 DP: 76 V, CE: 39 V; 毛蕊异黄酮 DP: 75 V, CE: 33 V; 黄柏碱 DP: 66 V, CE: 34 V; 使峰形和响应强度达到最优状态。

本文基于当归六黄汤的主要成分建立了 HPLC-QTrap 的定量分析检测方法, 用以定量分析当归六黄汤中的阿魏酸、黄柏碱、巴马汀和毛蕊异黄酮 4 种主要成分的含量, 该方法可用于当归六黄汤的质量控制和评价研究, 也能为深入研究中药有效成分在体内的药动学研究提供方法借鉴。

【参考文献】

[1] 杨玲, 彭江丽, 李娟, 等. 当归六黄汤的药理作用和临床应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2): 233-241.
[2] CAO H, TUO L L, TUO Y L, et al. Immune and metabolic regulation mechanism of Danggui-liu-huang Decoction against in-

sulin resistance and hepatic steatosis[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 445.

[3] 吴青华, 李冰涛, 涂珺. 复方中药治疗糖尿病的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(6): 1104-1109.
[4] 李志悦, 刘香春, 蒲蔚荣, 等. 当归六黄汤加减方治疗阴虚火旺型甲亢疗效观察 [J]. 陕西中医, 2017, 38(7): 914-915.
[5] 杨明, 张定堃, 钟凌云, 等. 对传统中药炮制文化与哲学的思考 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(13): 2223-2226.
[6] 李海英, 贺鹏, 贺玉婷, 等. 中药复方配伍研究的关键问题及超分子化学解决对策 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2757-2762.
[7] LIU T T, CAO H, JI Y C, et al. Interaction of dendritic cells and T lymphocytes for the therapeutic effect of Danggui-liu-huang Decoction to autoimmune diabetes[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13982.
[8] 邱敏, 邹文娟, 陶劲, 等. 当归六黄汤治病机探微 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(12): 1665-1666.
[9] 张永. 基于医案数据分析的当归六黄汤组方与临床应用研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
[10] 计雅纯. 中药复方当归六黄汤质量控制研究和 XEDJ 药理学研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
[11] 黄明军, 孙耀志, 高松, 等. LC-MS 分析当归六黄汤中主要成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 63-67.
[12] 闫妍, 宿莹, 武艳雪, 等. 当归六黄汤本草考证及物质基准的制备工艺研究 [J]. 医药导报, 2021, 40(10): 1403-1407.
[13] 张留记, 王建霞, 屠万倩, 等. 生地黄与熟地黄中 5 个苷类成分和总多糖的含量比较 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(4): 566-571.
[14] 严斐霞, 谢永艳, 陈畅, 等. 熟地黄炮制过程中的化学成分变化和药理作用研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2493-2495.
[15] 董开心, 许军, 刘燕华, 等. 新型双酯类阿魏酸衍生物的合成及降血脂活性研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(2): 83-89.
[16] 李修刚, 张玲钰. 阿魏酸的合成与应用研究进展 [J]. 山东化工, 2020, 49(17): 81-82.

发现,最终对患者产生严重危害。临床药师通过了解已知或可能的存在诱发 LQTS 或 TdP 风险相关的药物,个体化评估药源性 QTc 间期延长风险及临床获益情况,判断合并用药是否存在相互作用情况,及其他并发的高危因素,并通过适当减少用药剂量、及时纠正电解质紊乱等方法,来降低不良反应发生概率,提高用药安全性。

【参考文献】

- [1] LIU H T. Emerging agents and regimens for AML[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 1-20.
- [2] 李慧,庄海峰.急性髓系白血病伴 FLT3-ITD 突变研究进展[J].*中国实用内科杂志*, 2022, 42(4): 340-344.
- [3] 朱昆,于倩,郭义明,等.自体造血干细胞移植急性髓系白血病患者的药学监护与实践 1 例[J].*中南药学*, 2019, 17(10): 1754-1758.
- [4] ZHONG Y E, QIU R Z, SUN S L, et al. Small-molecule fms-like tyrosine kinase 3 inhibitors: an attractive and efficient method for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(21): 12403-12428.
- [5] LARROSA-GARCIA M, BAER M R. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: current status and future directions[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(6): 991-1001.
- [6] 袁伟,张世忠,主鸿鹄. FLT3 抑制剂治疗急性髓系白血病患者研究进展[J].*浙江大学学报(医学版)*, 2022, 51(4): 507-514.
- [7] LEE L Y, HERNANDEZ D, RAJKHOWA T, et al. Preclinical studies of gilteritinib, a next-generation FLT3 inhibitor[J]. *Blood*, 2017, 129(2): 257-260.
- [8] PERL A E, MARTINELLI G, CORTES J E, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1728-1740.
- [9] NUMANY Z, ABDELRAHMAN Z, GRENET J, et al. Gilteritinib clinical activity in relapsed/refractory FLT3 mutated acute myeloid leukemia previously treated with FLT3 inhibitors[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(3): 322-328.
- [10] 中华医学会心血管病学分会心律失常学组,中国心脏起搏与心电生理杂志编辑委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.获得性长 QT 间期综合征的防治建议[J].*中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2010, 24(6): 471-479.
- [11] 杨华,魏晶,王嘉亿,等.药品不良反应/事件报告评价方法研究[J].*中国药物警戒*, 2009, 6(10): 581-584.
- [12] 周翠翠,王鸿. QT 间期延长的临床研究进展[J].*医学综述*, 2011, 17(15): 2313-2315.
- [13] TISDALE J E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management[J]. *Can Pharm J*, 2016, 149(3): 139-152.
- [14] 戎佩佩,陈敏,刘虹,等.克唑替尼致获得性长 QT 间期综合征的病例报告并文献复习[J].*实用药物与临床*, 2020, 23(8): 717-720.
- [15] MORISSETTE P, HREICHE R, TURGEON J. Drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes[J]. *Can J Cardiol*, 2005, 21(10): 857-864.
- [16] 王骏,严铭玉,王鸣和.药源性 QT 延长综合征的研究进展[J].*世界临床药物*, 2007, 28(3): 152-156.
- [17] 冉拓耀,李超.哌柏西利胶囊致 QT 间期延长 1 例分析[J].*中国药物警戒*, 2023, 20(2): 215-218.
- [收稿日期] 2023-09-20 [修回日期] 2023-11-22
[本文编辑] 蔺森
-
- (上接第 252 页)
- [17] 于玲,王知斌,王秋红,等.黄芪中黄酮类化合物药理作用研究进展[J].*中医药信息*, 2018, 35(2): 104-108.
- [18] 龚小保.黄连生物碱改善糖尿病周围神经病变活性成分筛选及作用机制研究[D].重庆:西南大学,2022.
- [19] 徐文慧,常丽静,段连政,等.黄芪不同部位黄芪甲苷及毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定[J].*吉林中医药*, 2020, 40(2): 255-258.
- [收稿日期] 2023-05-06 [修回日期] 2023-11-24
[本文编辑] 李睿旻