

高效液相色谱-串联质谱法 测定大鼠组织中的吡蚜酮

于巍¹, 陈立峰², 王智琴³, 韩静¹

(1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳化工大学, 辽宁 沈阳 110142;
3. 辽宁千一测试评价科技发展有限公司, 辽宁 本溪 117000)

摘要:为研究不同染毒剂量下吡蚜酮原药在大鼠体内的毒代动力学特征,以SD大鼠为研究对象,经口灌胃方式单次染毒,采集不同时间点的动物组织样品,经蛋白沉淀处理后,以吡虫啉为内标,采用高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)检测大鼠组织中的吡蚜酮原型。结果表明,吡蚜酮在50~10 000 $\mu\text{g}/\text{L}$ 浓度范围内,线性关系良好,相关系数大于0.98,批内精密性相对标准偏差小于15%。经口染毒后,吡蚜酮在大鼠体内分布较广,给药10 min后,在主要脏器中均检测到吡蚜酮原型,2 h后在多数组织中吡蚜酮浓度达最高峰,而至144 h,除肝脏外,其他组织中吡蚜酮浓度均降至最低定量限以下。此结果与血浆动力学结果吻合,表明该药物在大鼠体内不会长时间蓄积,安全性较高。

关键词:高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS);吡蚜酮;组织分布;线性范围;分析方法

中图分类号:O657.63 **文献标志码:**A **文章编号:**1004-2997(2019)03-0289-07

doi:10.7538/zpxb.2018.0121

Determination of Pymetrozine in Rat Tissues by HPLC-MS/MS

YU Wei¹, CHEN Li-feng², WANG Zhi-qin³, HAN Jing¹

(1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, China;

3. Liaoning Qianyi Testing Technology Development Co., LTD, Benxi 117000, China)

Abstract: In order to study the toxicokinetic characteristics of pyridoxine in rats at different doses, SD rats were used as the research object, and single-time exposure was carried out by oral gavage. Animal tissue samples were collected at different time points. After the samples were treated with protein precipitation, the pyridoxine prototype was detected by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method with imidacloprid as internal standard. The results showed that the linear relationship of pymetrozine is good in the concentration range of 50-10 000 $\mu\text{g}/\text{L}$ with the relative coefficient more than 0.98, RSD of intra-assay precision is

收稿日期:2018-09-21;修回日期:2019-01-04

基金项目:国家自然科学基金(21576166);辽宁省科技厅研究基金(2013304002)资助

作者简介:于巍(1982—),女(汉族),吉林人,讲师,从事毒代动力学研究。E-mail: yuwei0701@163.com

通信作者:韩静(1967—),女(蒙古族),辽宁人,教授,从事天然活性物质提取分离技术研究。E-mail: hj-8080@163.com

less than 15%. After oral administration, pymetrozine was distributed in all organs of rats. At 10 min, the drug concentration in the lung was the highest, followed by spleen, heart, muscle and brain. Compare the changes of drug concentration in different organ tissues over time, it can be found that the peak time of drug concentration in brain and muscle appeared at 10 min, while in other tissues appeared at 2 h. The peaks were sorted in descending order, and the results were: liver>spleen>heart>lung>kidney>muscle>brain>testis>fat. After the drug concentration peaked, the drug concentration in each organ tissue gradually decreased with time. By 144 h, no pymetrozine could be detected in all organs except for a small amount of pymetrozine. This result is consistent with the plasma kinetics results, which proves that the pesticide does not accumulate in rats for a long time and has high safety. The above results indicate that pymetrozine can be widely distributed in various organs of rats, and its dynamic distribution in tissues is basically consistent with the trend in plasma, and the elimination is faster, no accumulation tendency. At the same time, pymetrozine can quickly reach the brain tissue through the blood-brain barrier, or enter the testicular tissue through the blood testis barrier, but by 144 h, it is eliminated to below the minimum detection limit, and it has no teratogenic effects. These results provide a basis for the chronic toxicity of pymetrozine and the dose selection for carcinogenicity studies, and provide data support for its safety evaluation and methodological references for subsequent researchers. In this study only the distribution of pyridoxine prototype in rats was examined, and its metabolites was not able to be detected. It is necessary to develop more precise methods to conduct in deep studies to clarify distribution and excretion of metabolites in animals.

Key words: high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS); pymetrozine; tissue distribution; linear range; analytical method

吡蚜酮属于吡啶类或三嗪酮类杀虫剂,是全新的非杀生性杀虫剂。关于吡蚜酮在农作物中的残留量测定已有很多报道,如,冯立志等^[1]研究了吡蚜酮在小麦中的含量测定方法;徐金丽等^[2]研究了吡蚜酮在烟草中的含量测定方法;刘建华、吴亚坚等^[3-4]研究了吡蚜酮不同剂型的含量测定方法;齐畅等^[5]研究了果蔬中吡蚜酮的测定方法。目前,尚未见吡蚜酮在大鼠组织等生物样品中测定方法的报道。

本研究拟采用高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)测定大鼠组织中的吡蚜酮,探讨最高非致死染毒剂量下吡蚜酮原药在大鼠体内的组织分布特征,考察大鼠主要脏器中吡蚜酮浓度的动态变化过程,并验证 HPLC-MS/MS 法的专一性、准确性及可靠性,以期对吡蚜酮的慢性毒性以及致癌性研究的剂量选择提供依据,为其安全性评价提供数据支持。

1 实验部分

1.1 主要仪器与装置

LC-20A/API4000 高效液相色谱-三重四极杆串联质谱仪:美国 AB Sciex 公司产品,配有电喷雾离子源(ESI)及 Analyst 软件;电子天平:德国 Sartorius 公司产品;超纯水仪:美国 Millipore 公司产品,配有 0.22 μm 终端过滤膜;台式高速冷冻离心机:德国 Sigma 公司产品,配有 1.5 mL 转子;高速分散机:德国 IKA 公司产品;移液器、电动移液器:德国 Eppendorf 公司产品;-20 $^{\circ}\text{C}$ 低温冷冻储藏箱:海尔公司产品;大鼠代谢笼:上海辛迪实验器材有限公司产品。

1.2 主要材料、试剂与实验动物

吡蚜酮原药:纯度 99.3%,沈阳科创化学制品有限公司;吡蚜酮、内标吡虫啉标准品:纯度均大于 99.8%,北京万佳首化生物科技有

限公司产品;乙腈、50%甲酸:色谱纯,美国 Thermo Fisher 公司产品;实验用水:由 Millipore Synergy UV 型超纯水机制备。

SPF 级 SD 大鼠,质量(200±20)g,许可证号为 SCXK(辽)2010-0001,由辽宁长生生物技术有限公司提供。动物引入后,饲养于辽宁千一测试评价科技发展有限公司屏障环境动物实验室。

1.3 实验条件

1.3.1 色谱条件 色谱柱:Phenomenex Luna C18 柱(50 mm×4.6 mm×5 μm),100 Å;流动相:A 为 0.1%甲酸水溶液,B 为 0.1%甲酸-乙腈溶液;流速:0.5 mL/min;柱温:35 °C;进样量:10 μL;梯度洗脱程序:0~0.5 min(95%A),0.5~2.0 min(95%~5%A),2.0~3.0 min(5%A),3.0~3.1 min(5%~95%A),3.1~5.0 min(95%A)。

1.3.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI 源);多反应监测(MRM)正离子模式(ESI⁺);定量离子对: m/z 218.3>105.3(吡蚜酮), m/z 256.1>175.1(内标吡虫啉);离子源温度:500 °C;喷雾电压(IS):5 000 V;碰撞气(CAD):20.7 kPa;去簇电压(DP):41 V;辅助加热气(GAS1):344.7 kPa;雾化气(GAS2):379.2 kPa;气帘气(CUR):172.3 kPa;碰撞能量(CE):30.0 eV。

1.4 实验方法

1.4.1 溶液配制 准确称取吡蚜酮原药,用 0.5%羧甲基纤维素钠水溶液配成 100 g/L 供试品溶液,需在 24 h 内使用。用乙腈配制 1.00 g/L 吡蚜酮标准储备液,于 4 °C 密闭保存,使用时用乙腈逐级稀释成标准工作溶液。用乙腈配制 1.00 g/L 吡虫啉标准储备液,于 4 °C 密闭保存,使用时用乙腈稀释成 500 μg/L 内标溶液。

1.4.2 剂量设计及染毒 根据吡蚜酮在大鼠体内的毒代动力学实验结果^[6],兼顾雄性大鼠急性经口毒性半数致死剂量 LD₅₀ 大于 5 000 mg/kg,将给药剂量 1 000 mg/kg 设为上限^[7-8]。随机取 21 只雄性大鼠,分成 6 组:1 组空白对照(1 只),其余大鼠分成 5 组,每组 4 只,按设计剂量开始投药,投药前须禁食约 18 h。以经口胃投法一次给足设计剂量,给药后将大鼠放回代谢笼内,自由进食、饮水。

1.4.3 样品采集 给药前将空白对照组大鼠解剖,给药后分别在 10 min、2 h、96 h、120 h、

144 h 时间点解剖一组动物(4 只)。采用 CO₂ 麻醉,腹主动脉放血后解剖,取心、肝、脾、肺、肾、脑、肌肉、睾丸、脂肪等脏器,分别用生理盐水和蒸馏水冲洗后,滤纸吸干水分,装入惰性塑料袋中,置于-20 °C 冷冻,待测。

1.4.4 样品前处理 取约 1.00 g 室温解冻后的大鼠脏器样品(睾丸除外,取一侧睾丸全部处理),不足 1.00 g 的脏器全部处理,准确称其质量;将样品剪碎后,加入两倍量的乙腈,置于匀浆机匀浆至均匀,即为组织匀浆液。移取适量组织匀浆液至 1.5 mL 离心管中,以 15 000 r/min 离心 10 min,取 200 μL 上清液,加入 200 μL 内标溶液,混匀,待仪器分析。

超过定量上限的样品,采用空白组织基质稀释后,再依照上述方法进行处理和分析。

2 结果与讨论

2.1 分析方法验证

2.1.1 标准曲线、定量范围、准确度与精密度

依据文献[9-10]方法考察了吡蚜酮在肝组织基质中浓度的标准曲线、定量范围,同时考察了吡蚜酮在心、肝、脾、肺、肾、脑、肌肉、脂肪、睾丸等组织基质中的准确度和精密度。

用乙腈将吡蚜酮标准储备液稀释成浓度分别为 1.0、2.0、4.0、8.0、20、80、160、200 mg/L 标准曲线工作溶液,用空白肝组织匀浆液稀释标准曲线工作溶液,配制成浓度分别为 50、100、200、400、1 000、4 000、8 000、10 000 μg/L 标准曲线样品。按 1.4.4 节方法将样品处理后进行仪器分析。吡蚜酮的保留时间约 2.3 min,内标吡虫啉的保留时间约 2.9 min,吡蚜酮的最小检出量为 0.5×10^{-9} g,最小检出浓度为 50 μg/L。以吡蚜酮与其内标吡虫啉峰面积之比为纵坐标,二者浓度之比为横坐标,进行线性回归,得到回归方程为 $y = ax + b$,结果列于表 1。结果表明,吡蚜酮在 50~10 000 μg/L 范围内的线性关系良好,标准曲线的相关系数大于 0.98。吡蚜酮标样的典型色谱图示于图 1,空白组织色谱图示于图 2,给药后的组织样品色谱图示于图 3。

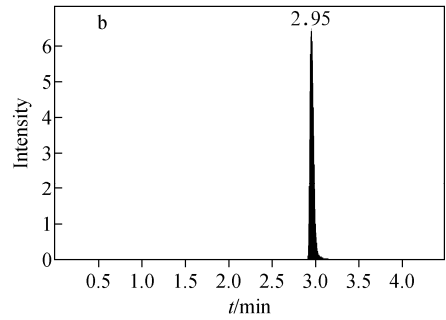
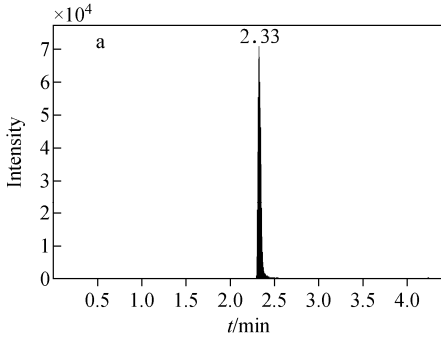
用乙腈将吡蚜酮标准储备液稀释成浓度分别为 1.6、16、160 mg/L 质控样品工作溶液,用空白心、肝、脾、肺、肾、脑、肌肉、睾丸、脂肪组织

匀浆液序列稀释质控样品工作溶液,配制成浓度分别为 $80 \mu\text{g/L}$ (LQC)、 $800 \mu\text{g/L}$ (MQC)、 $8\ 000 \mu\text{g/L}$ (HQC) 质控样品,每个浓度重复 5 次,经前处理后进行测定,结果列于表 2。3 个浓度的质控样品准确度在 $80\% \sim 120\%$ 之间,批内精密度相对标准偏差 (RSD) 均小于 15% ,说明该方法有较好的准确性和重现性。

表 1 吡蚜酮肝组织基质线性方程参数

Table 1 Linear equation parameters of pymetrozine in liver tissue matrix

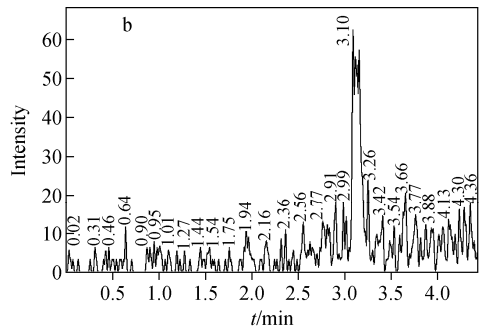
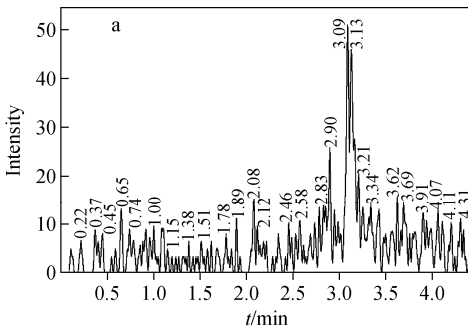
分析批次 Batches	参数 Parameters		
	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>r</i>
0824	0.4454	0.104	0.9988
0825	0.4383	0.278	0.9920
0826	0.4434	0.166	0.9936



注:a. 吡蚜酮;b. 内标

图 1 吡蚜酮标样色谱图 (肝组织基质, $1\ 000 \mu\text{g/L}$)

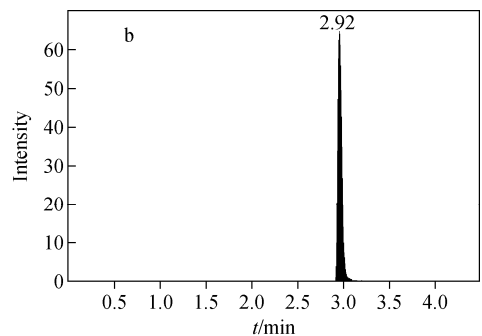
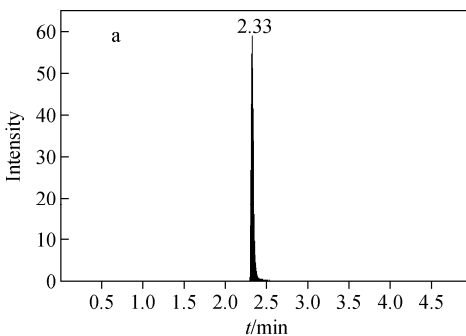
Fig. 1 Standard chromatograms of pymetrozine (liver tissue matrix, $1\ 000 \mu\text{g/L}$)



注:a. 吡蚜酮;b. 内标

图 2 空白肝组织基质色谱图

Fig. 2 Chromatograms of blank liver tissue matrix



注:a. 吡蚜酮;b. 内标

图 3 给药 10 min 后大鼠肺组织样品色谱图

Fig. 3 Chromatograms of rat lung tissue sample after administration

表 2 吡蚜酮在不同组织基质中的精密度与准确度($\bar{X} \pm SD, n=5$)Table 2 Precision and accuracy of pymetrozine in different kinds of tissue matrix ($\bar{X} \pm SD, n=5$)

组织基质 Tissue matrix	理论浓度 Theoretical concentration/ $(\mu\text{g/L})$	准确度 Accuracy/%	精密度相对标准偏差 Precision RSD/%
心	80	84.11 \pm 3.05	2.31
肝		108.00 \pm 2.64	0.87
脾		103.44 \pm 4.89	2.18
肺		97.78 \pm 3.26	1.01
肾		100.80 \pm 5.33	2.66
脑		104.59 \pm 6.89	1.65
肌肉		103.07 \pm 2.79	2.00
睾丸		103.97 \pm 4.54	1.80
脂肪		85.60 \pm 1.56	2.03
心	800	89.26 \pm 6.22	8.05
肝		105.80 \pm 7.89	0.45
脾		102.86 \pm 8.35	3.21
肺		99.54 \pm 6.12	2.00
肾		104.53 \pm 2.54	2.10
脑		102.91 \pm 6.77	0.69
肌肉		101.73 \pm 2.76	0.77
睾丸		101.92 \pm 4.56	0.70
脂肪		89.53 \pm 3.22	0.64
心	8000	87.28 \pm 5.22	5.98
肝		102.17 \pm 7.44	1.69
脾		103.31 \pm 5.21	1.11
肺		104.17 \pm 6.55	2.25
肾		104.49 \pm 8.69	1.50
脑		101.73 \pm 5.43	1.09
肌肉		101.60 \pm 4.68	1.31
睾丸		101.78 \pm 4.32	1.26
脂肪		87.41 \pm 5.19	2.77

2.1.2 稀释可靠性 本实验考察了采用空白肝组织基质将样品稀释 10 倍时的稀释可靠性,即用空白肝组织基质将 8 000 $\mu\text{g/L}$ 样品稀释至理论浓度与 800 $\mu\text{g/L}$ 相同。按照 1.4.4 节方法处理后,进行仪器分析。考察 5 个平行样品的准确度和批内相对标准偏差,其准确度为 $(102.35 \pm 7.33)\%$ ($\bar{X} \pm SD$),相对标准偏差为 5.92%。由此可知,采用空白组织基质稀释样品不影响浓度测定结果^[9]。

2.1.3 生物样品稳定性 因组织样品采集后不能及时进行处理和分析,需考察实际操作储存条件下吡蚜酮组织样品的稳定性。配制理论浓度分别为 80 $\mu\text{g/L}$ 和 8 000 $\mu\text{g/L}$ 的肝组

织基质样品,每个浓度配制 3 个平行样品,分为 3 组。将第 1 组生物样品 3 次冻融循环,即于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下冷冻超过 48 h 后取出,室温解冻放置 12 h,再次冷冻—解冻,共循环 3 次,按照 1.4.4 节方法处理和分析;将第 2 组样品于室温放置 6 h,按照 1.4.4 节方法处理和分析;将第 3 组样品于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下放置 15 天以上,室温解冻,按照 1.4.4 节方法处理和分析。每一组样品与新配制的 LQC 及 HQC 样品各测 3 个平行样,考察 3 组稳定性样品峰面积与新配制样品峰面积之比,结果列于表 3。结果表明,稳定性样品与新配制样品的峰面积比值均在 80%~120% 之间,说明吡蚜酮在

本研究考察的储存条件下较稳定^[9]。

2.2 吡蚜酮在大鼠组织中的分布研究

分析 1.4.3 节获取的生物样品中吡蚜酮的浓度,得到吡蚜酮在大鼠各脏器组织中的动态分布结果^[11-12],列于表 4。可见,吡蚜酮在大鼠体内各脏器组织中均有分布,10 min 时,肺中药物浓度最高,脾、心、肌肉和脑次之。比较不同脏器组织中药物浓度随时间的变化可以

发现,脑和肌肉中药物浓度峰值出现在 10 min,其他组织出现在 2 h,比较各组织中药物浓度峰值,按照由高到低顺序排序为:肝>脾>心>肺>肾>肌肉>脑>睾丸>脂肪。在药物浓度达到峰值后,各脏器组织内药物浓度随时间延长逐渐下降,至 144 h 时,除肝内可检出少量吡蚜酮外,其他各脏器组织中均无检出。

表 3 吡蚜酮在肝组织基质中的稳定性($\bar{X} \pm SD, n=3$)

Table 3 Stability of pymetrozine in liver tissue matrix ($\bar{X} \pm SD, n=3$)

样品浓度 Concentration/($\mu\text{g/L}$)	三次冻融 Freeze-thaw for 3 times/%	室温放置 6 h Storage at room temperature for 6 h/%	-20 °C 储存 15 天 Storage at -20 °C for 15 days/%
80	104.65 \pm 9.77	104.31 \pm 8.34	96.98 \pm 4.66
8000	107.13 \pm 10.25	91.33 \pm 3.25	101.10 \pm 5.24

注:表中数据=(稳定性样品峰面积/理论样品峰面积) \times 100%

表 4 大鼠经口染毒吡蚜酮后在不同组织中的动态分布结果($\bar{X} \pm SD, n=4 \mu\text{g/L}$)

Table 4 Dynamic distribution of pymetrozine in rats after oral administration ($\bar{X} \pm SD, n=4 \mu\text{g/L}$)

样品类型 Sample type	时间 Time				
	10 min	2 h	96 h	120 h	144 h
心	4378 \pm 264	13660 \pm 2694	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
肝	420 \pm 367	19565 \pm 4145	2935 \pm 3280	965 \pm 96	243 \pm 45
脾	4568 \pm 884	14287 \pm 3919	1266 \pm 983	216 \pm 87	<LLOQ
肺	7208 \pm 3402	12220 \pm 6042	1693 \pm 989	210 \pm 75	<LLOQ
肾	150 \pm 68	6648 \pm 128	1877 \pm 419	102 \pm 25	<LLOQ
脑	1725 \pm 452	945 \pm 510	745 \pm 122	105 \pm 36	<LLOQ
肌肉	2486 \pm 891	1395 \pm 131	464 \pm 89	356 \pm 92	<LLOQ
睾丸	710 \pm 164	1254 \pm 253	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
脂肪	885 \pm 69	1247 \pm 655	408 \pm 89	<LLOQ	<LLOQ

注:<LLOQ 表示测试样品浓度低于最低定量限

以上结果表明,吡蚜酮广泛分布于大鼠全身各脏器组织中,其在组织中的分布动态变化趋势与在血浆中的变化趋势基本一致^[6],并且消除较快,无蓄积倾向。同时,吡蚜酮可迅速通过血脑屏障到达脑组织,也可通过血睾屏障进入睾丸组织,但至 144 h 时,已消除至低于最低检测限,更进一步证明其无致畸作用^[13]。

3 结论

本研究采用 HPLC-MS/MS 法测定大鼠组

织中吡蚜酮浓度,并对分析方法进行确证。结果表明,该方法准确度高、重现性好、线性范围较宽。吡蚜酮组织生物样品在不同储存条件下均较稳定,进一步证实了本研究测试条件的可靠性。

由吡蚜酮在大鼠组织中的分布结果可知,该除草剂经口染毒后,在动物组织中的浓度迅速达到峰值,随后迅速下降,至 144 h 已经基本完全消除,不存在蓄积倾向,因此是一种较安全的除草剂。

本研究只考察了吡蚜酮原型在大鼠体内的分布状态,尚未考察是否存在代谢产物,因此还需进一步开展深入研究。

参考文献:

- [1] 冯义志,潘金菊,刘伟. 超高效液相色谱质谱联用检测小麦中吡蚜酮的残留分析方法[J]. 农药, 2015, 54(1): 48-50.
FENG Yizhi, PAN Jinju, LIU wei. Analysis of pymetrozine residue in wheat by UPLC-MS/MS [J]. Agrochemicals, 2015, 54(1): 48-50(in Chinese).
- [2] 徐金丽,徐真真,徐光军,刘修园,周杨全,王秀国. 吡蚜酮在烟草中的残留降解及风险评估[J]. 中国烟草科学, 2015, 36(5): 69-73.
XU Jinli, XU Zhenzhen, XU Guangjun, LIU Xiuyuan, ZHOU Yangquan, WANG Xiuguo. Dissipation and residual risk of pymetrozine in tobacco[J]. Chinese Tobacco Science, 2015, 36(5): 69-73(in Chinese).
- [3] 刘建华,张小峰,季美娟,刘文华. 吡蚜酮原药高效液相色谱分析[J]. 农药, 2008, 47(10): 741-742.
LIU Jianhua, ZHANG Xiaofeng, JI Meijuan, LIU Wenhua. A HPLC analysis method for pymetrozine technical[J]. Agrochemicals, 2008, 47(10): 741-742(in Chinese).
- [4] 吴亚坚,徐赛,李飞,韩冲冲,彭文文,李保同. 0.5%吡蚜酮·杀虫双缓释粒的 HPLC 分析[J]. 现代农药, 2018, 17(1): 29-31.
WU Yajian, XU Sai, LI Fei, HAN Chongchong, PENG Wenwen, LI Baotong. Analysis of pymetrozine+bisultap 0.5% BRG by HPLC[J]. Modern Agrochemicals, 2018, 17(1): 29-31(in Chinese).
- [5] 齐畅,刘美欧,杨珊珊,常潇晨,李月秋,张爱霞. 分散液相微萃取荧光法测定果蔬中残留吡蚜酮[J]. 农药, 2017, 56(6): 434-436.
QI Chang, LIU Meiou, YANG Shanshan, CHANG Xiaochen, LI Yueqiu, ZHANG Aixia. Determination of pymetrozine residues in fruits and vegetables by dispersive liquid-liquid micro-extraction and fluorescence spectrophotometry [J]. Agrochemicals, 2017, 56(6): 434-436(in Chinese).
- [6] 于巍,林立红,王刚,孙常松,孟庆贺,李晓磊,段明郁. 吡蚜酮在大鼠体内的毒代动力学研究[J]. 化学与生物工程, 2014, 31(7): 53-56.
YU Wei, LIN Lihong, WANG Gang, SUN Changsong, MENG Qinghe, LI Xiaolei, DUAN Mingyu. Study on toxicokinetics of pymetrozine in rat[J]. Chemistry&Bioengineer, 2014, 31(7): 53-56(in Chinese).
- [7] 农业部农药检定所. GB 15670—1995《农药登记毒理学实验方法》[S]. 北京: 中国标准出版社, 1995.
- [8] 农业部农药检定所. 经济合作与发展组织化学品测试准则[M]. 北京: 中国农业出版社, 2012.
- [9] 国家药典委员会. 《中华人民共和国药典》第四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 363.
- [10] LIN L H, YU W, PANG Y N, SUN C S. Validation of an LC-MS/MS method for the quantitative determination of a novel fungicide: pyraoxystrobin in rat plasma and its application to a toxicokinetics study[J]. Anal Bioanal Chem, 2014(406): 5 521-5 526.
- [11] 王恩鹏,斋藤哲男,孙岩,陈长宝,刘淑莹. 高分离快速液相色谱-四极杆飞行时间质谱法检测人皂苷 Re 在大鼠体内的分布[J]. 质谱学报, 2016, 37(6): 526-532.
WANG Enpeng, SAITO Tetsuo, SUN Yan, CHEN Changbao, LIU Shuying. Tissue distribution of ginsenoside Re in rats by rapid resolution liquid chromatography coupled with quadrupole[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2016, 37(6): 526-532(in Chinese).
- [12] 刘海培,孟繁华,郭继芬,司端运,朱晓薇,赵毅民. HPLC-MS/MS 法分析大鼠体内淫羊藿素葡萄糖醛酸结合物[J]. 质谱学报, 2010, 31(6): 376-379.
LIU Haipei, MENG Fanhua, GUO Jifen, SI Duanyun, ZHU Xiaowei, ZHAO Yimin. Analysis of glucuronide conjugates of icaritin in rat by LC-MS/MS[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2010, 31(6): 376-379(in Chinese).
- [13] 杨光,高明伟,严婉静,李增刚,吴英良. 吡蚜酮原药大鼠致畸毒性实验[J]. 农药, 2014, 53(10): 753-755.
YANG Guang, GAO Mingwei, YAN Wanjiang, LI Zenggang, WU Yingliang. Teratogenicity test of pymetrozine TC in rats[J]. Agrochemicals, 2014, 53(10): 753-755(in Chinese).