doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.19.001

液相色谱串联质谱法测定大鼠血浆中反式 - 橙花叔醇质量浓度*

佟彬良[1],迟玉乾[2],颜　文[1],赵梦然[1],张　卓[1],周春华[1△]

(1. 河北医科大学第一医院药学部,河北 石家庄　050031;　2. 河北医科大学药学院,河北 石家庄　050017)

摘要:目的　建立测定大鼠血浆中反式 - 橙花叔醇质量浓度的液相色谱串联质谱(LC - MS / MS)法,并用于药代动力学(PK)研究。**方法**　大鼠灌胃 50 mg / kg 反式 - 橙花叔醇,给药后特定时间点采血,以磺胺甲噁唑为内标,血浆样品采用乙腈沉淀蛋白处理。色谱柱为 Synergi fusion - RP C_{18} 柱(50 mm × 3.0 mm,4 μm),流动相为乙腈 - 含 0.1% 甲酸和 1 mmol / L 乙酸铵的水溶液(40∶60,*V* / *V*),流速为 400 μL / min。采用电喷雾离子源,正离子模式,多反应监测模式。建立标准曲线,计算血药浓度,根据血药浓度建立血药浓度 - 时间曲线,并计算主要 PK 参数。**结果**　含药血浆标准曲线的质量浓度线性范围为 0.01 ~ 40 μg / mL,相关系数(*r*)为 0.997 2(*n* = 10);定量下限为 0.01 μg / mL;反式 - 橙花叔醇日内精密度试验的 *RSD* ≤ 6.20%,日间精密度试验的 *RSD* ≤ 7.67%;提取回收率 ≥ (91.28 ± 4.94)%。反式 - 橙花叔醇在大鼠血浆中稳定性良好,主要 PK 参数峰浓度(C_{max})为(21.38 ± 3.08)μg / mL,半衰期($t_{1/2}$)为(1.950 ± 0.346)h,0 ~ *t* 药时曲线下面积(AUC_{0-t})为(52.62 ± 10.37)μg / (mL · h),表观分布容积($V_{Z/F}$)为(2.660 ± 0.333)L / kg,0 ~ *t* 平均驻留时间(MRT_{0-t})为(2.650 ± 0.341)h。**结论**　所建立的 LC - MS / MS 法准确、可靠,可用于大鼠血浆中反式 - 橙花叔醇的质量浓度测定及其 PK 研究。

关键词:反式 - 橙花叔醇;液相色谱串联质谱法;药代动力学;大鼠

中图分类号:R932;R285.5　　**文献标志码:A**　　**文章编号:1006 - 4931(2022)19 - 0051 - 05**

Determination of *Trans* - Nerolidol in Plasma of Rats by LC - MS / MS

TONG Binliang[1], *CHI Yuqian*[2], *YAN Wen*[1], *ZHAO Mengran*[1], *ZHANG Zhuo*[1], *ZHOU Chunhua*[1]

(1. Department of Pharmacy, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China　050031;　2. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China　050017)

Abstract: Objective　To establish a liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC - MS / MS) method for the determination of *trans* - nerolidol in plasma of rats, and to provide a reference for the pharmacokinetics (PK) study of *trans* - nerolidol. **Methods**　The rats were given 50 mg / kg of *trans* - nerolidol by gavage. Blood samples were collected at specific time points after the administration, and sulfamethoxazole was used as the internal standard. The plasma samples were treated with acetonitrile for precipitation protein. The chromatographic column was Synergi fusion - RP C_{18} column (50 mm × 3.0 mm, 4 μm), the mobile phase was acetonitrile - aqueous solution containing 0.1% formic acid and 1 mmol / L ammonium acetate (40∶60, *V* / *V*), and the flow rate was 400 μL / min. The electrospray ion source and multiple reaction monitoring mode were performed in the positive ion mode. A standard curve was established, and the blood concentration was calculated. The blood concentration - time curve was established according to the blood concentration, and the main PK parameters were calculated. **Results**　The linear range of the mass concentration of the standard curve of plasma containing drugs was 0.01 - 40 μg / mL, with the correlation coefficient (*r*) of 0.997 2 (*n* = 10). The lower limit of quantification of *trans* - nerolidol was 0.01 μg / mL. The *RSD* of intra - day precision test of *trans* - nerolidol ≤ 6.20%, and the *RSD* of inter - day precision test of *trans* - nerolidol ≤ 7.67%. The extraction recovery rate of *trans* - nerolidol ≥ (91.28 ± 4.94)%. The *trans* - nerolidol in the plasma of rats was stable, and the main PK parameter peak concentration (C_{max}) was (21.38 ± 3.08) μg / mL, half - life ($t_{1/2}$) was (1.950 ± 0.346) h, area under the curve from 0 to *t* (AUC_{0-t}) was (52.62 ± 10.37) μg / (mL · h), apparent distribution volume ($V_{Z/F}$) was (2.660 ± 0.333) L / kg, and mean residence time from 0 to *t* (MRT_{0-t}) was (2.650 ± 0.341) h. **Conclusion**　The established LC - MS / MS method is accurate and reliable, which can be used for the determination of *trans* - nerolidol in plasma of rats and the study of its PK.

Key words: *trans* - nerolidol; LC - MS / MS; pharmacokinetics; rats

橙花叔醇是源于刺人参根茎、茶树、枇杷叶等的倍半萜烯化合物,存在于多种植物和花卉的精油中。反式 - 橙花叔醇是黄檀属植物降香黄檀挥发油的主要活性成分[1-4],具有抗氧化、抗微生物、抗生物膜、抗溃疡、增强皮肤渗透性、抗肿瘤、抗损伤、抗炎等生物活性及体外抗寄生虫活性[5-10],同时表现出抗胆碱酯酶、镇痛、抗炎、抗焦虑活性,故可将其作为治疗阿尔茨海默病的潜在植物化学物质[11]。橙花叔醇可通过靶向 Toll 样受体 4 / 核

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[Z2022014,2017066]。

第一作者:佟彬良,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为药物分析和体内药物分析,(电话)0311 - 87156653(电子信箱)tbl18633885558@163.com。

△通信作者:周春华,男,博士研究生,主任药师,研究方向为药物分析和体内药物分析,(电子信箱)zhouchunhua80@126.com。

因子－κB(TLR4/NF－κB)信号传导抑制炎性反应通路而改善大鼠的心脏功能[12]，其脂质体与环磷酰胺合用可减轻神经毒性作用[13]，与氟康唑合用可增强抗真菌作用[14]。其结构中含有3个双键，包括顺式和反式2种构型，顺式/反式比为40/60。目前，单一构型橙花叔醇的药代动力学(PK)性质尚不清楚。本研究中建立了测定大鼠血浆中反式－橙花叔醇质量浓度的液相色谱串联质谱(LC－MS/MS)法，为其PK研究提供依据。现报道如下。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器

Agilent 1200型高效液相色谱仪(美国Agilent公司)；AB SCIEX 3200 QTRAP® LC－MS/MS System(美国Sciex公司)，配有Analyst 1.6.3数据处理软件；Sartorius BP211D型电子分析天平(德国Sartorius公司，精度为0.01 mg)；KW－250E型超声波清洗仪(昆州市超声仪器有限公司，功率为250 W，频率为40 kHz)；SMART－P型超纯水器(上海力新仪器有限公司)。

1.2 试药

反式－橙花叔醇(*trans*－nerolidol，化学分子式$C_{15}H_{26}O$，相对分子质量222.37，上海源叶生物科技有限公司，批号A19O7R2317，纯度95%)；磺胺甲噁唑(Sulfamethoxazole，北京索莱宝生物科技有限公司，批号321A023，纯度99%)；肝素钠注射液(常州千红生化制药股份有限公司，规格为每支12 500 U∶2 mL，国药准字H32022088，批号152101008A)；水为实验室自制纯净水。

1.3 动物

雄性Sprague－Dawley(SD)远交群大鼠，体质量200 g，由河北省实验动物中心提供(动物实验许可证号为SYXK＜冀＞2020－002)。实验前12 h/12 h明暗交替适应性饲养1周。

2 方法与结果

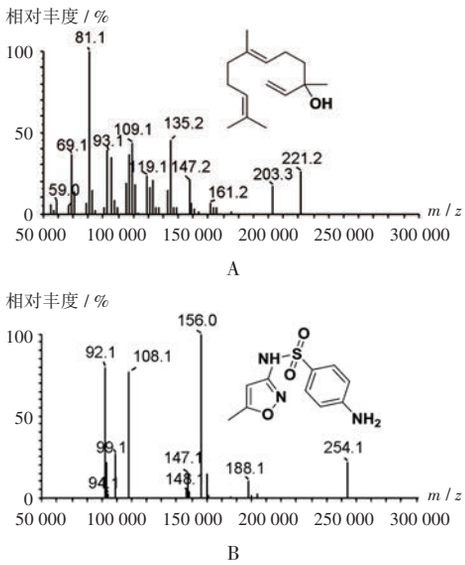
2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱：Synergi fusion－RP C_{18}柱(50 mm×3.0 mm，4 μm)；流动相：乙腈－含0.1%甲酸和1 mmol/L乙酸铵的水溶液(40∶60，*V*/*V*)；流速：400 μL/min；柱温：30 ℃；进样量：40 μL；分析时间：3.0 min。

2.1.2 质谱条件

电喷雾离子源(ESI)，正离子模式，多反应监测模式(MRM)；喷雾电压：5 500 V；温度：650 ℃；雾化气压力：414 kPa；加热气压力：448 kPa；气帘气压力：172 kPa；解簇电压、碰撞能量和监测离子对反式－橙花叔醇分别为34 V，15 eV，221.2/135.2，内标磺胺甲噁唑分别为40 V，31 eV，254.1/108.1。反式－橙花叔醇和磺胺甲噁唑的化学结构、产物离子质谱图见图1。



A. 反式－橙花叔醇 B. 磺胺甲噁唑

图1 化学结构和产物离子质谱图

A. *Trans*－nerolidol B. Sulfamethoxazole

Fig. 1 Chemical structures of *trans*－nerolidol, sulfamethoxazole and MS/MS spectra of products

2.2 溶液制备

取反式－橙花叔醇对照品适量，精密称定，加乙腈制成质量浓度为1 mg/mL的对照品贮备液；加乙腈稀释，制得质量浓度分别为0.025，0.05，0.25，1，2，5，10，20，50，100 μg/mL的系列标准工作液。

取磺胺甲噁唑对照品适量，精密称定，加乙腈制成质量浓度为100 μg/mL的内标贮备液；加乙腈稀释，制得质量浓度为1 μg/mL的内标工作液。

2.3 给药与血样采集[15]

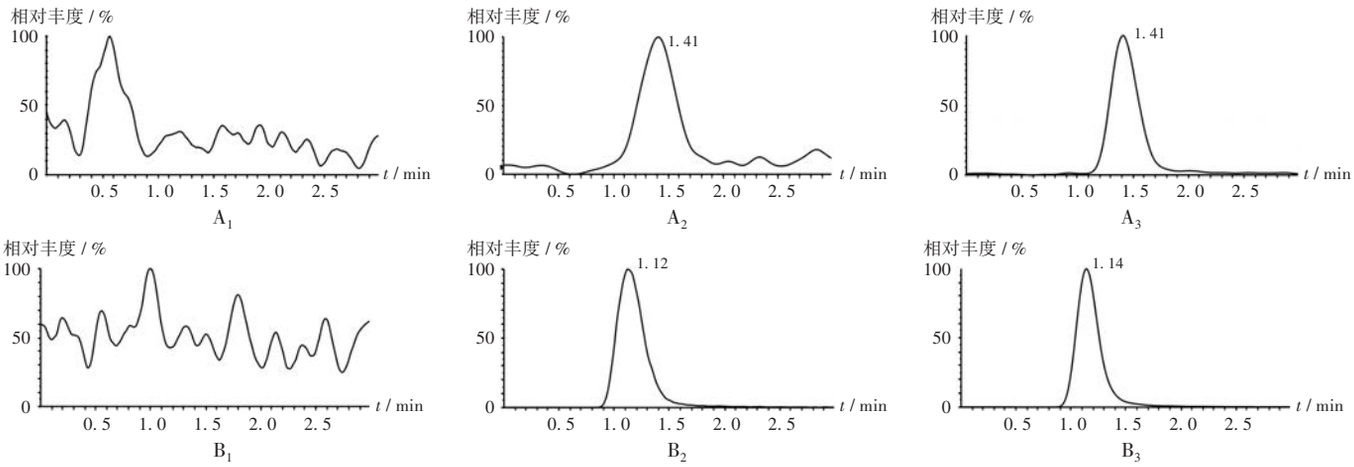
适应性饲养1周后，选择体质量相近、健康状况良好的雄性大鼠6只，给药前禁食12 h，自由饮水。灌胃给药，剂量为50 mg/kg，分别于给药后10，20，30 min及1，2，3，4，6，8，12 h时在眼眦后静脉丛采血，使用肝素处理后的离心管采集血液约0.3 mL，离心(转速4 500 r/min)5 min，取上清液，转移至另一离心管中，冻存待测[1,16－17]。

2.4 血浆样品处理

取大鼠待测/空白血浆50 μL，置离心管，加乙腈20 μL、内标工作液20 μL、乙腈200 μL，涡旋混匀1 min，离心(转速为14 000 r/min)10 min，取上清液100 μL，进样分析。

2.5 方法学考察

标准曲线建立与定量下限确定：取空白血浆50 μL，置离心管中，加反式－橙花叔醇系列标准工作液20 μL，



A. 反式 - 橙花叔醇 B. 磺胺甲噁唑

A_1, B_1. 空白大鼠血浆样品 A_2, B_2. 加入反式 - 橙花叔醇稀释至0.01 μg / mL的空白大鼠血浆样品 A_3, B_3. 灌胃给药50 mg / kg反式 - 橙花叔醇3 h后的大鼠血浆样品

图2 专属性试验液相色谱串联质谱图

A. *trans* - nerolidol B. Sulfamethoxazole

A_1, B_1. Blank plasma samples of rats A_2, B_2. Blank plasma samples of rats adding the *trans* - nerolidol diluted to the mass concentration of 0.01 μg /mL A_3, B_3. Plasma samples after the intragastric administration of 50 mg / kg of *trans* - nerolidol for 3 h

Fig. 2 LC - MS / MS chromatograms of the specificity test

表1 大鼠血浆样品中反式 - 橙花叔醇的精密度试验结果、提取回收率和基质效应(n = 6)

Tab. 1 Results of the precision test, extraction recovery test and matrix effect of *trans* - nerolidol in plasma samples of rats (n = 6)

质控样品质量浓度	日内精密度试验			日间精密度试验			提取回收率	基质效应
(ng / mL)	质量浓度($\bar{X} \pm s$, ng / mL)	*RSD*(%)	*RE*(%)	质量浓度($\bar{X} \pm s$, ng / mL)	*RSD*(%)	*RE*(%)	($\bar{X} \pm s$, %)	($\bar{X} \pm s$, %)
0.010 0	0.010 4 ± 0.000 46	4.39	4.00	0.010 6 ± 0.000 68	4.67	6.33	92.66 ± 6.22	96.43 ± 5.42
0.020 0	0.019 8 ± 0.000 80	3.88	- 1.25	0.019 3 ± 0.000 90	6.89	- 3.64	93.63 ± 8.08	93.30 ± 3.25
8.00	8.66 ± 0.19	2.18	8.21	8.52 ± 0.32	5.92	6.48	94.26 ± 6.01	97.51 ± 5.27
32.00	34.15 ± 2.12	6.20	6.72	34.38 ± 1.93	7.67	7.43	91.28 ± 4.94	95.38 ± 7.45

制成质量浓度分别为0.01, 0.02, 0.1, 0.4, 0.8, 2, 4, 8, 20, 40 μg / mL的系列血浆标准溶液，以待测物质量浓度(X, μg / mL)为横坐标、待测物与内标的峰面积比值(Y)为纵坐标，权重因子选择1 / X^2，以最小二乘法进行线性回归，得回归方程 Y = 0.006 39X - 0.001 21(r = 0.997 2, n = 10)。结果表明，反式 - 橙花叔醇血浆检测质量浓度在0.01 ~ 40 μg / mL范围内与峰面积线性关系良好，定量下限为0.01 μg / mL。

专属性试验：制备不同空白大鼠血浆样品、加入反式 - 橙花叔醇稀释至0.01 μg / mL的空白大鼠血浆样品、灌胃给药3 h后的大鼠血浆样品，平行6份。按2.4项下方法处理，按2.1项下条件测定。结果反式 - 橙花叔醇、磺胺甲噁唑保留时间分别为1.41 min和1.14 min，血浆内源性物质对样品无明显干扰，表明方法专属性良好。LC / MS - MS图见图2。

精密度试验：在连续3 d内重复制备标准曲线样品、6份4种浓度的质控样品，按2.4项下方法处理，按2.1项下条件测定。结果见表1。

提取回收试验：取精密度试验项下6份质控样品及提取后的空白基质制备的相应浓度的血浆样品，按2.4项下方法处理，按2.1项下条件测定。结果见表1。

基质效应：制备提取后的空白基质制备的相应浓度的血浆样品、水代血浆样品，重复6份，按2.4项下方法处理，按2.1项下条件测定。结果待测物和内标的基质效应分别为93.30% ~ 97.51%和92.20%，此方法基质效应均满足2020年版《中国药典》9012指导原则要求[18]。结果见表1。

残留效应：取标准曲线定量下限样品、空白血浆样品，平行6份，按2.4项下方法处理，按2.1项下条件测定，计算绝对残留。结果空白血浆中反式 - 橙花叔醇的残留峰面积与定量下限峰面积的比值均低于20%，空白样品中内标磺胺甲噁唑的残留峰面积与上述质控血浆样品内标峰面积的比值均低于5%，表明方法残留效应符合要求。

稀释可靠性：配制质量浓度为80 μg / mL的含药空白血浆样品，用空白血浆稀释10倍和20倍，平行6份，按2.4项下方法处理，按2.1项下条件测定。计算每个稀释倍数浓度测定值与理论浓度的比值[19]，结果稀释

后样品的准确度和精密度均在±15%范围内。

稳定性试验：制备血浆标准曲线样品及6份质控样品，考察3次冻融循环、室温放置8 h、处理后室温放置8 h及冻存14 d的血浆样品的稳定性。按2.4项下方法处理，按2.1项下条件测定。结果经过3次冻融循环，相对标准偏差（*RSD*）为5.8%～8.4%，相对误差（*RE*）为－5.20%～7.30%；经过短期8 h放置，*RSD*为4.60%～7.40%，*RE*为－7.30%～6.50%；处理后室温放置8 h，*RSD*为4.50%～7.30%，*RE*为－6.30%～7.30%；放置14 d后，*RSD*为5.70%～8.30%，*RE*为－5.50%～7.50%，表明反式－橙花叔醇稳定性良好。

2.6 PK研究

按2.4项下方法处理含药血浆样品，按2.1项下条件测定，血药浓度－时间曲线见图3。采用PKSolver 2.0软件分析，利用非房室模型计算主要PK参数。结果见表2。

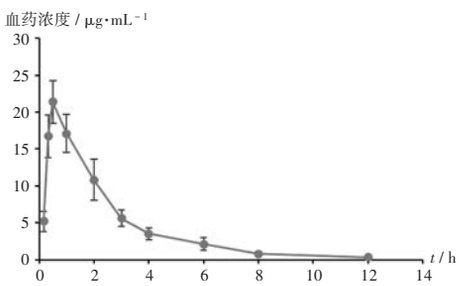


图3 大鼠灌胃给药50 mg/kg反式－橙花叔醇后血药浓度－时间曲线

Fig. 3 Blood concentration－time curve after the intragastric administration of 50 mg/kg of *trans*－nerolidol in rats

表2 大鼠单次灌胃给药50 mg/kg反式－橙花叔醇的药代动力学参数

Tab. 2 PK parameters after the single intragastric administration of 50 mg/kg of *trans*－nerolidol in rats

参数	结果
峰浓度（C_{max}，$\overline{X}\pm s$，μg/mL）	21.38±3.08
达峰时间（t_{max}，h）	0.50
半衰期（$t_{1/2}$，$\overline{X}\pm s$，h）	1.950±0.346
0～t药时曲线下面积［AUC_{0-t}，$\overline{X}\pm s$，μg/（mL·h）］	52.62±10.37
$AUC_{0-\infty}$［$\overline{X}\pm s$，μg/（mL·h）］	53.61±11.01
表观分布容积（$V_{Z/F}$，$\overline{X}\pm s$，L/kg）	2.660±0.333
清除率［$Cl_{Z/F}$，$\overline{X}\pm s$，L/（h·kg）］	0.971±0.193
0～t平均驻留时间（MRT_{0-t}，$\overline{X}\pm s$，h）	2.650±0.341

3 讨论

3.1 质谱条件选择

SAITO等[20]利用气相色谱－质谱（GC－MS）法选择监测质荷比（*m*/*z*）为161.0的离子检测模式。HE等[15]对质谱条件进行优化时，利用选择离子检测模式，并选择橙花叔醇脱去一分子水后的质子化离子，*m*/*z*为205.0作为监测离子。优化质谱条件时发现，一级质谱图中*m*/*z*为221.2时离子丰度最高且稳定，因此选定该*m*/*z*作为待测物的分子离子峰。产物离子对选择时，*m*/*z*为221.2/81.1和221.2/135.2的两组离子对丰度较高。结果显示，监测离子对*m*/*z*为221.2/135.2时检测灵敏度高。选择反应检测模式噪音和干扰更少，灵敏度与信噪比更高，尤其适用于复杂的基质背景高的样品。

3.2 色谱条件选择

参考文献[15]，选择色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm），流速1 mL/min，分析时间14.5 min。结果流动相消耗多，分析时间长。其中，顺式与反式－橙花叔醇分离度较低，约为1.2，可能有基质效应，降低了响应值[21]；且橙花叔醇出峰时间过长，峰形展宽。本研究中选择色谱柱（50 mm×3.0 mm，4 μm），流速400 μL/min，分析时间3 min。节约了时间和流动相，且分离效果好，峰宽更窄。

相比文献[15]选择的甲醇－水（含0.1%甲酸）流动相系统，本研究中选择乙腈作为流动相系统有机相，也提高了内标和待测物的响应值。流动相系统的水相中额外加入乙酸铵，内标和反式－橙花叔醇的峰形变好、响应值变高。最终选择乙腈－含0.1%甲酸和1 mmol/L乙酸铵的水溶液（40∶60，*V*/*V*）进行等度洗脱。

3.3 内标选择

HE等[15]选择地西泮作为内标，其与橙花叔醇在同一体系下的色谱行为差异偏大，表现在保留时间相差较多。SAITO等[20]采用GC－MS法分离时，其内标尼醇与橙花叔醇响应值差异过大，且色谱图中干扰峰较多。本研究中选定的内标磺胺甲噁唑在该色谱条件下保留时间与待测物相近，在质谱正离子模式下响应良好，且内标磺胺甲噁唑和待测物峰面积的匹配性较好。

3.4 样品前处理方法的选择

HE等[15]考察了固相萃取（SPE）、液液萃取（LLE）及蛋白沉淀（PP）的方法，发现液液萃取溶剂为乙酸乙酯－正丁醇（9∶1，*V*/*V*）时响应值最高。经考察，发现后2种方法灵敏度相当，定量下限均为0.01 μg/mL。故选择蛋白沉淀法对样品进行前处理。

3.5 PK

文献[15]报道大鼠腹腔注射25 mg/kg橙花叔醇在20 min时达最大血药浓度（8.30 μg/mL），半衰期为0.350 h，约120 min后无法检测到橙花叔醇。本研究中灌胃反式－橙花叔醇50 mg/kg在30 min时达最大血药浓度（21.38 μg/mL），半衰期为1.95 h，约8 h后无法检测到反式－橙花叔醇。腹腔注射给药和灌胃给药2种方式药物吸收程度有较大差异。药物的顺式和反式构型对药物发挥疗效有显著影响，还会影响代谢器官的代谢作用，顺式和反式橙花叔醇代谢可能存在差异。HE等[15]的研究仅确定了异构体的总PK参数。且几乎没有

证据支持单一异构体的生物活性或毒性，因为它是作为一个整体使用的[22-23]。关于橙花叔醇的文献报道很少，尤其缺乏对橙花叔醇单一异构体系统的PK研究。国内有气相色谱法、高效液相色谱（HPLC）法测定橙花叔醇含量的报道[24-25]，但都是测定中药材及中药制剂中的含量，未见PK研究。SAITO等[20]建立了测定小鼠血浆橙花叔醇含量的GC-MS法。王秀丽等[26]利用HPLC法测定大鼠血浆中反式-橙花叔醇含量，但并未进行PK研究，且顺式和反式-橙花叔醇峰分离效果一般。本研究中优化液相色谱条件，并采用灵敏度更高的质谱检测方式，系统研究了橙花叔醇单一异构体的PK参数。

综上所述，所建立的LC-MS/MS法稳定可行，可用于大鼠口服反式-橙花叔醇血药浓度的测定及PK研究。

参考文献

[1] 张礼行，周丹水，郭聪颖，等. 基于GC-MS技术对降香黄檀与其他黄檀属植物挥发油成分的鉴别分析[J]. 广东药科大学学报，2018，34(5)：579-585.
[2] 赵祥升，张师辉，刘　丹，等. 降香饱和芳香水成分GC-MS分析[J]. 中国药学杂志，2021，56(10)：794-800.
[3] 贤明华，郑克宁，詹锶楷，等. 复方参枣滴丸挥发性成分的GC-MS分析[J]. 广东化工，2021，48(16)：249-252.
[4] 李彤彤，李冠君，李家宁. GC-MS分析比较琼产降香黄檀不同部位材化学成分[J]. 西北林学院学报，2018，33(5)：172-178.
[5] DONG JR，CHANG WW，CHEN SM. Nerolidol inhibits proliferation of leiomyoma cells via reactive oxygen species-induced DNA damage and downregulation of the ATM/Akt pathway[J]. Phytochemistry，2021，191：112901.
[6] FONSECA DV，SALGADO PR，DE CARVALHO FL，et al. Nerolidol exhibits antinociceptive and anti-inflammatory activity：involvement of the GABAergic system and proinflammatory cytokines[J]. Fundam Clin Pharmacol，2016，30(1)：14-22.
[7] SPICAKOVA A，BAZGIER V，SKALOVA L，et al. beta-caryophyllene oxide and *trans*-nerolidol affect enzyme activity of CYP3A4-*in vitro* and in silico studies[J]. Physiol Res，2019，68(Suppl 1)：S51-S58.
[8] ALONSO L，MARQUEZIN CA，GONCALVES PJ，et al. *Trans*mittance and Autofluorescence of Neonatal Rat Stratum Corneum：Nerolidol Increases the Dynamics and Partitioning of Protoporphyrin Ⅸ into Intercellular Membranes[J]. J Fluoresc，2016，26(2)：709-717.
[9] ALONSO L，FERNANDES KS，MENDANHA SA，et al. *In vitro* antileishmanial and cytotoxic activities of nerolidol are associated with changes in plasma membrane dynamics[J]. Biochim Biophys Acta Biomembr，2019，1861(6)：1049-1056.
[10] CHAN WK，TAN LT，CHAN KG，et al. Nerolidol：A Sesquiterpene Alcohol with Multi-Faceted Pharmacological and Biological Activities[J]. Molecules，2016，21(5)：529.
[11] DE CARVALHO RBF，DE ALMEIDA AAC，CAMPELO NB，et al. Nerolidol and its Pharmacological Application in Treating Neurodegenerative Diseases：A Review[J]. Recent Pat Biotechnol，2018，12(3)：158-168.
[12] LIN YM，BADREALAM KF，KUO WW，et al. Nerolidol improves cardiac function in spontaneously hypertensive rats by inhibiting cardiac inflammation and remodelling associated TLR4/NF-kappaB signalling cascade[J]. Food Chem Toxicol，2021，147：111837.
[13] IQUBAL A，SYED MA，NAJMI AK，et al. Nano-engineered nerolidol loaded lipid carrier delivery system attenuates cyclophosphamide neurotoxicity-Probable role of NLRP3 inflammasome and caspase-1[J]. Exp Neurol，2020，334：113464.
[14] BEZERRA CF，DE ALENCAR JUNIOR JG，DE LIMA HONORATO R，et al. Antifungal Properties of Nerolidol-Containing Liposomes in Association with Fluconazole[J]. Membranes (Basel)，2020，10(194)：1-12.
[15] HE YS，SUN W，ZHANG BY，et al. Application of a sensitive liquid chromatography-mass spectrometry method to a pharmacokinetic study of nerolidol in rat plasma[J]. Analytical Methods，2016，8(4)：785-789.
[16] SILVA MP，OLIVEIRA GL，DE CARVALHO RB，et al. Antischistosomal activity of the terpene nerolidol[J]. Molecules，2014，19(3)：3793-3803.
[17] MARQUES AM，BARRETO ALS，CURVELO JAD，et al. Antileishmanial activity of nerolidol-rich essential oil from Piper claussenianum[J]. Revista Brasileira De Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy，2011，21(5)：908-914.
[18] 周兰华，殷　玮，胡钟芳，等. 高效液相色谱串联质谱法同时测定人血浆中厄贝沙坦和氨氯地平浓度[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37(18)：2499-2502.
[19] 李晓波，徐志勇，刘瑞东，等. LC-MS/MS法测定大鼠血浆中托拉塞米浓度及其药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(15)：2306-2309.
[20] SAITO AY，SUSSMANN RA，KIMURA EA，et al. Quantification of nerolidol in mouse plasma using gas chromatography-mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal，2015，111：100-103.
[21] 冯晓杰，杜丽英，冯章英，等. LC-MS/MS法测定人血药浓度的基质效应研究进展[J]. 中国新药杂志，2015，24(13)：1488-1492.
[22] LI SY，YU Y，LI SP. Identification of antioxidants in essential oil of radix Angelicae sinensis using HPLC coupled with DAD-MS and ABTS-based assay[J]. J Agric Food Chem，2007，55(9)：3358-3362.
[23] KING AJ，DICKINSON JR. Biotransformation of hop aroma terpenoids by ale and lager yeasts[J]. FEMS Yeast Res，2003，3(1)：53-62.
[24] 高　阳，金浩鑫，魏惠珍，等. GC测定降香油中氧化橙花叔醇Ⅰ、氧化橙花叔醇Ⅱ、反式橙花叔醇的含量[J]. 中国实验方剂学杂志，2014，20(24)：78-80.
[25] 刘清华，马　丽. RP-HPLC测定降香煎剂中橙花叔醇含量及变化[J]. 中医临床研究，2014，6(6)：99-100.
[26] 王秀丽，赵保胜. 降香挥发油大鼠体内HPLC测定方法的建立[J]. 中国实验方剂学杂志，2010，16(1)：51-52.

（收稿日期：2022-01-17；修回日期：2022-04-07）