

伊伐布雷定人体药动学研究

贾艳艳,鹿成韬,宋颖,陈敏纯,丁莉坤,杨静,李雪晴,宋薇,周伦,冯智军,文爱东

[摘要] 目的 评价伊伐布雷定在中国人群中药代动力学特性。方法 将 30 名健康受试者随机平均分为 3 组,分别给予 2.5, 5, 7.5 mg 伊伐布雷定片,给药后 8, 15, 30, 45 min 和 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 36, 48 h 分别采集静脉血,并用 HPLC-MS/MS 法进行血药浓度检测。结果 单次口服盐酸伊伐布雷定片后,血浆中伊伐布雷定的 $t_{1/2}$ 为 (4.4 ± 1.0) , (5.2 ± 1.2) , (4.6 ± 1.2) h; C_{max} 为 (15.1 ± 4.1) , (35.9 ± 8.9) , (48.2 ± 9.6) ng·ml⁻¹; $AUC_{(0-48)}$ 为 (64.4 ± 14.2) , (169.6 ± 33.1) , (215.6 ± 55.6) ng·h·ml⁻¹; 去甲伊伐布雷定的 $t_{1/2}$ 为 (7.9 ± 1.4) , (9.9 ± 1.2) , (9.8 ± 1.3) h; C_{max} 为 (1.8 ± 0.7) , (3.1 ± 1.6) , (6.3 ± 1.0) ng·ml⁻¹; $AUC_{(0-48)}$ 为 (13.4 ± 2.8) , (23.9 ± 9.4) , (44.1 ± 9.2) ng·h·ml⁻¹。结论 2.5~7.5 mg 伊伐布雷定片在中国人群体内代谢呈线性动力学。

[关键词] 伊伐布雷定;去甲伊伐布雷定;HPLC-MS/MS;血浆药物浓度

[中图分类号] R969.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9926(2012)04-295-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1008-9926.2012.04.04

Pharmacokinetics of Ivabradine in Humans

JIA Yan-yan, LU Cheng-tao, SONG Ying, CHEN Min-chun, DING Li-kun, YANG Jing,

LI Xue-qin, SONG Wei, ZHOU Lun, FENG Zhi-jun, WEN Ai-dong

Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

[Abstract] **Objective** To study the pharmacokinetics of ivabradine in healthy Chinese volunteers. **Methods** 30 healthy volunteers were randomly divided into 3 groups. They received orally ivabradine (a single dose of 2.5, 5 or 7.5 mg, respectively). Blood was collected at 8, 15, 30, 45 min, and 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 36, 48 h after drug administration. The concentration of ivabradine and N-desmethylivabradine in human plasma was then determined by HPLC-MS/MS. **Results** The pharmacokinetic parameters of different doses of ivabradine tablets were: $t_{1/2}$ (4.4 ± 1.0) , (5.2 ± 1.2) , (4.6 ± 1.2) h; C_{max} (15.1 ± 4.1) , (35.9 ± 8.9) , (48.2 ± 9.6) ng·ml⁻¹; $AUC_{(0-48)}$ (64.4 ± 14.2) , (169.6 ± 33.1) , (215.6 ± 55.6) ng·h·ml⁻¹ for ivabradine, respectively, and $t_{1/2}$ (7.9 ± 1.4) , (9.9 ± 1.2) , (9.8 ± 1.3) h; C_{max} (1.8 ± 0.7) , (3.1 ± 1.6) , (6.3 ± 1.0) ng·ml⁻¹; $AUC_{(0-48)}$ (13.4 ± 2.8) , (23.9 ± 9.4) , (44.1 ± 9.2) ng·h·ml⁻¹ for N-desmethylivabradine, respectively. **Conclusion** The pharmacokinetic character ivabradine tablets was linear within the range of 2.5 to 7.5 mg in healthy Chinese volunteers.

[Key words] ivabradine; N-desmethylivabradine; HPLC-MS/MS; plasma concentration

盐酸伊伐布雷定是一种减缓心率药,起到减缓窦房结起搏点活动速率的作用,用于治疗慢性稳定性心绞痛。伊伐布雷定常见的不良反应为心动过缓、房室传导 I 度阻滞、室性期外收缩、头痛、眩晕和视力模糊,与其剂量存在依赖性^[1]。伊伐布雷定在体内经肝药酶代谢为去甲伊伐布雷定从而发挥减慢心率的作用,是临床常用的药物^[2-3],但在中国人群中药动学规律并未阐明。本试验建立了伊伐布雷定及

其代谢产物在人血浆中检测方法,并考察了伊伐布雷定片在中国健康人群中的药动学研究。

1 仪器与试药

1.1 仪器 6410 型高效液相色谱—三重四极杆串联质谱联用仪(其中安捷伦 1200 高效液相色谱系统包括二元输液泵、自动进样器、柱温箱,均为美国 Agilent 公司)。色谱工作站: MassHunter 数据处理软件(美国 Agilent 公司); Milli-Q Plus 纯水器(美国密理博中国有限公司); XW-80A 微型旋涡混合仪(上海沪西分析仪器有限公司); TGL-16G 台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.2 试药 盐酸伊伐布雷定对照品(含量:99.13%),

作者简介: 贾艳艳,博士,主管药师。研究方向: 临床药理学研究。Tel: (029)84775475; E-mail: jiayanyan-2004@hotmail.com

作者单位: 710032 陕西西安,第四军医大学第一附属医院药剂科

通讯作者: 文爱东,Tel:(029)84775475;E-mail: arwen-2004@hotmail.com

常州四药制药有限公司提供,批号:YF-D01);盐酸去甲伊伐布雷定对照品(含量:99.13%,常州四药制药有限公司提供,批号:091007);地西洋对照品(内标,中国药品生物制品检定所),甲醇,磷酸为色谱试剂,水为自制纯

2.4.1 方法的专属性 分别取 6 个不同受试者的空白血浆 1 ml,除不加入内标溶液外,其余按血浆样品分析方法处理,进样 5 μ l,获得空白样品的色谱图(见图 2A),将一定浓度的伊伐布雷定标准溶液(去

常州四药制药有限公司提供,批号:YF-D01);盐酸去甲伊伐布雷定对照品(含量:99.13%),常州四药制药有限公司提供,批号:091007);地西洋对照品(内标,中国药品生物制品检定所);甲醇;磷酸为色谱纯;水为自制纯化水;空白血浆(第四军医大学第一附属医院)。

2 方法与结果

2.1 给药方案 30 例健康男性受试者,年龄(34.3 ± 3.4)岁,身高(167.3 ± 3.2)cm,体质量(60.3 ± 1.5)kg。试验前经全面体检证实血常规、尿常规、血生化、心电图、胸透等检查均正常。试验前 2 周及试验期间停用其他任何药物,在试验期间禁忌烟、酒、含咖啡的饮料。受试者在试验开始前均已了解本试验的目的、内容和要求,并自愿签署知情同意书,试验方案经第四军医大学第一附属医院药物临床试验伦理委员会审批同意后实施。将 30 名健康受试者随机平行分为 3 组,每组 10 名(男女各半),低剂量组单次口服伊伐布雷定片 2.5 mg,中剂量组单次口服 5.0 mg,高剂量组单次服 7.5 mg,分别于口服药前、服药后 8、15、30、45 min 和 1、1.5、2、3、4、6、9、12、24、36、48 h 采集静脉血 4 ml,置肝素抗凝的试管中,离心分离出血浆置普通干燥试管中,于 -20℃ 保存。

2.2 测定条件

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Dikma C₁₈(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(5 mmol·L⁻¹醋酸铵 + 1% 甲酸)体积比为 80 : 20;流速:0.6 ml·min⁻¹;柱温:40℃;进样量:5 μl。

2.2.2 质谱条件 电喷雾离子化源(ESI 源),正离子模式检测,多反应监测(MRM)方式,毛细管电压(Capillary):4000 V;驻留时间:150 ms;干燥气温度:325℃;干燥气流速:12 L·min⁻¹;雾化气压力:50 psi。以多反应监测的质谱扫描方式分析,测定伊伐布雷定, m/z 469.2→177.1, 碰撞能:25 eV, 裂解电压:140 V;去甲伊伐布雷定, m/z 455.2→177.1, 碰撞能:23 eV, 裂解电压:140 V;地西洋(内标), m/z 285.1→193.1, 碰撞能:32 eV, 裂解电压:150 V。见图 1。

2.3 血浆样品的处理 精密量取 1 ml 血浆样品于 10 ml 玻璃离心管中,加入 50 μl 内标溶液(2 μg·ml⁻¹ 地西洋溶液),旋涡 30 s 后混匀,加入 4 ml 乙酸乙酯,涡旋 3 min,于 4000 r·min⁻¹ 离心 10 min。吸取有机层,在 30℃ 水浴中以氮气流吹干,残渣以 200 μl 流动相复溶,于 16 000 r·min⁻¹ 离心 8 min,吸取上清液转移至自动进样器样品管中,进行 LC-MS/MS 分析。

2.4 方法学确证

2.4.1 方法的专属性 分别取 6 个不同受试者的空白血浆 1 ml,除不加入内标溶液外,其余按血浆样品分析方法处理,进样 5 μl,获得空白样品的色谱图,见图 2A;将一定浓度的伊伐布雷定标准溶液、去甲伊伐布雷定标准溶液和标地西洋溶液加入空白血浆中,依同法进行样品处理,获得相应的色谱图,见图 2B。结果表明,空白血浆中的内源性杂质并未干扰伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定和内标的测定。

2.4.2 线性关系考察 精密称量盐酸伊伐布雷定标准品 11.01 mg(含伊伐布雷定标准品 10.13 mg),置于 10 ml 棕色量瓶中,用甲醇定容,得伊伐布雷定浓度为 1.013 mg·ml⁻¹,作为贮备液备用,然后用空白血浆依次稀释配成浓度为 0.1013、0.3039、1.013、3.039、10.13、30.39、101.3 ng·ml⁻¹ 的标准含药血浆。按照 2.3 项所描述的方法进行处理并测定。同样步骤再次配制浓度为 0.2026、5.065、75.975 ng·ml⁻¹ 的质控样品。

精密取盐酸去甲伊伐布雷定标准品 4.63 mg(内含去甲伊伐布雷定 4.25 mg),置于 10 ml 量瓶中,加甲醇稀释至 10 ml,溶解摇匀,即得 0.425 mg·ml⁻¹ 伊伐布雷定的贮备液,然后用空白血浆依次稀释配成浓度为 0.085、0.255、0.85、2.55、8.5、17、25.5 ng·ml⁻¹ 的标准含药血浆。按照 2.3 项所描述的方法进行处理并测定。同样步骤再次配制浓度为 0.17、2.55、12.75 ng·ml⁻¹ 的质控样品。

以待测化合物和内标峰面积为纵坐标,浓度为横坐标,权重系数 1/X。进行线性回归计算,分别得伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定标准曲线:

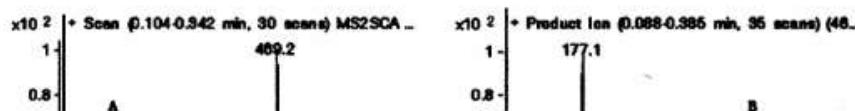
$$f = 0.003848 + 0.05728 C, r = 0.998$$

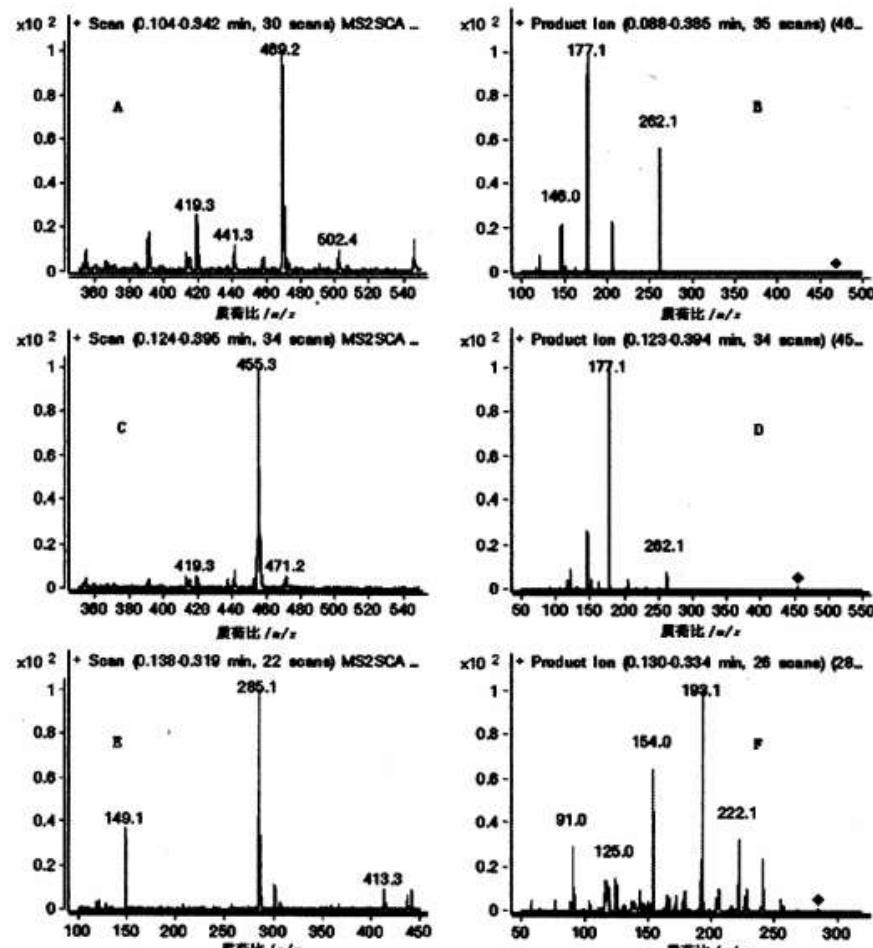
$$f = 0.001061 + 0.019807 C, r = 0.999$$

而且各点标示浓度和计算浓度的偏差都在 ±15% 以内,伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定最低定量浓度分别为 0.1013、0.085 ng·ml⁻¹。

2.4.3 相对基质效应考察 分别取 6 个不同受试者的 1 ml 空白血浆于 5 ml 离心试管中,然后各加入 50 μl 伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定最低浓度(2.026、1.7 ng·ml⁻¹)标准溶液和 50 μl 内标,按 2.3 项操作,进样量 5 μl,每个空白血浆做 3 份;并同时做随行的标准曲线,根据标准曲线计算血浆样品的实测浓度。结果显示,所有实测值与标示量的相对偏差均在 ±20% 之间,精密度的 RSD 为 8.5%(小于 15%),可认为没有基质效应干扰。

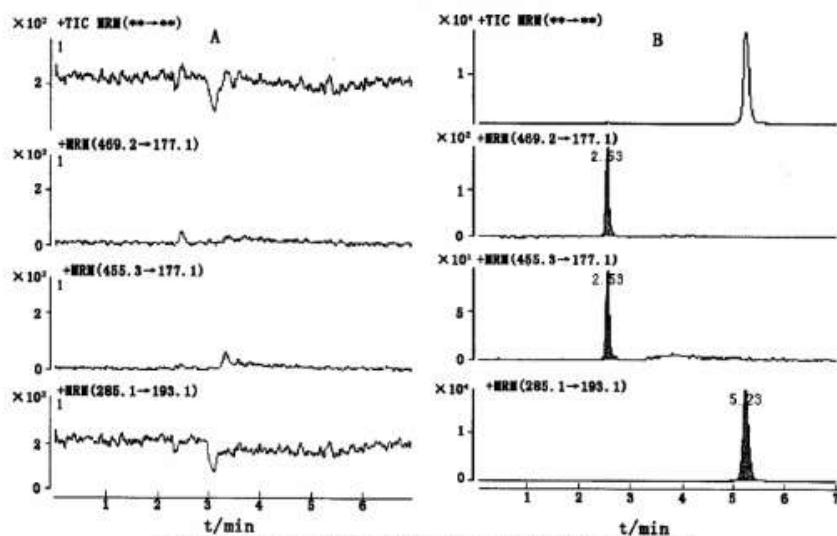
2.4.4 精密度和准确度 方法学考核伊伐布雷定浓度为 0.2026、5.065、75.975 ng·ml⁻¹ 的质控样品





A:伊伐布雷定母离子;B:伊伐布雷定子离子;C:去甲伊伐布雷定母离子;D:去甲伊伐布雷定子离子;E:地西洋母离子;F:地西洋子离子

图1 化合物质谱图



A:空白血浆;B:空白血浆+伊伐布雷定+去甲伊伐布雷定+地西洋

图2 血浆中伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定、地西洋的典型色谱图

($n=6$)，去甲伊伐布雷定浓度为 $0.17, 2.55, 12.75 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的质控样品($n=6$)，方法学考核3次，结果见表1。结果表明，此方法的精密度和准确度偏差均在 $\pm 15\%$ 以内。

2.5 药代动力学结果 应用本方法测定30名中国成年健康志愿者单剂量口服 $2.5, 5.0, 7.5 \text{ mg}$ 盐酸伊伐布雷定后，不同时间血浆中伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定的浓度，并计算药代动力学参数。平均血

($n=6$)，去甲伊伐布雷定浓度为 $0.17, 2.55, 12.75 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的质控样品 ($n=6$)，方法学考核 3 次，结果见表 1。结果表明，此方法的精密度和准确度偏差均在 $\pm 15\%$ 以内。

表 1 伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定回收率和精密度

化合物	浓度/ $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	回收率/%	精密度 RSD/%	
			批间	批内
伊伐布雷定	0.2026	93.2	4.85	4.9
	5.065	86.6	5.49	3.4
	75.975	87.5	10.7	3.5
去甲伊伐布雷定	0.17	79.8	2.37	6.8
	2.55	78.0	6.83	3.4
	12.75	80.1	9.61	1.2

2.4.5 相对回收率试验 取 10 ml 试管数支，分别制备含伊伐布雷定浓度为 $0.2026, 5.065, 75.975 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的质控样品及含去甲伊伐布雷定为 $0.17, 2.55, 12.75 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的质控样品，按 2.2 项操作，记录色谱图，计算伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定峰面积 A_{S_1}, A_{S_2} 和内标峰面积 A_i 的比值 f_1, f_2 ，将 f_1 和 f_2 代入当天的标准曲线方程，计算实测浓度与加入浓度的比值即为准确度（相对回收率），结果显示，伊伐布雷定低、中、高浓度的相对回收率分别为 $103.2\%, 104.7\%, 105.3\%$ ；去甲伊伐布雷定低、中、高浓度的相对回收率分别为 $104.5\%, 98.7\%, 108.2\%$ 。

2.4.6 稳定性考察 在不同的实验条件下对质控样品进行稳定性试验 ($n=3$)。(1) 质控样品在 -80°C 冰箱中完全冷冻后取出，在室温环境下解冻，然后再次放入冰箱，如此反复 3 次后制备并测定；(2) 质控样品在室温下放置 4 h 后制备并测定；(3) 质控样品在 -80°C 下避光保存，1 个月后制备并测定；(4) 质控样品在进样器放置 4 h 后制备并测定。4 种条件下考察方法的稳定性，结果见表 2。结果表明，伊伐布雷定及去甲伊伐布雷定在这 4 种条件下的稳定性良好。

表 2 伊伐布雷定和去甲伊伐布雷定稳定性试验结果

化合物	浓度/ $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	冻融稳定性/室温 4h/		-80°C 3 个月/	
		RE%	RE%	RE%	RE%
伊伐布雷定	0.2026	-6.3	-4.1	0.3	
	5.065	7.1	-8	-2.2	
	75.975	-8.4	-8.8	-7.3	
去甲伊伐布雷定	0.17	5.6	-3.8	4.3	
	2.55	-2.6	-4.3	8.9	
	12.75	3.8	12.5	7.1	

2.5 药代动力学结果 应用本方法测定 30 名中国成年健康志愿者单剂量口服 $2.5, 5.0, 7.5 \text{ mg}$ 盐酸伊伐布雷定后，不同时间血浆中伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定的浓度，并计算药代动力学参数。平均血药浓度-时间曲线见于图 3。药代动力学参数结果见表 3。

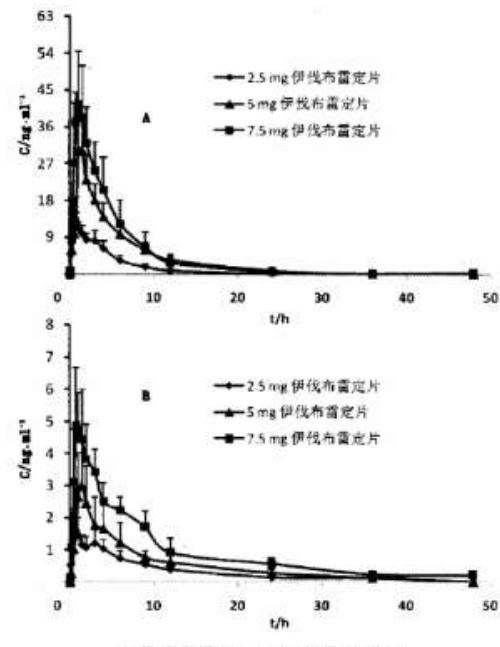


图 3 健康志愿者口服伊伐布雷定片后的平均血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

3 讨论

本实验建立了血浆中伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定的 HPLC-MS/MS 测定法，血浆中的杂质不干扰样品的测定，伊伐布雷定标准曲线线性范围为 $0.1013 \sim 101.3 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ，去甲伊伐布雷定的标准曲线线性范围为 $0.085 \sim 25.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ，线性关系良好；伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定的高、中、低 3 个浓度的批内和批间精密度均小于 15% ；相对回收率在 $98.7\% \sim 108.2\%$ ；伊伐布雷定、去甲伊伐布雷定血浆样品室温放置 4 h， -80°C 下反复冻融 3 次， -80°C 下冻存 3 个月及检测样品进样器放置 4 h 条件下的稳定性良好，符合生物样品分析要求。

健康受试者单次口服盐酸伊伐布雷定片 $2.5, 5, 7.5 \text{ mg}$ 后，血浆中伊伐布雷定的 $t_{1/2}$ 为 $(4.4 \pm 1.0), (5.2 \pm 1.2), (4.6 \pm 1.2) \text{ h}$ ； C_{\max} 为 $(15.1 \pm 4.1), (35.9 \pm 8.9), (48.2 \pm 9.6) \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ； $AUC_{(0-\infty)}$ 为

表 3 伊伐布雷定和去甲伊伐布雷定的药动学参数

参数	伊伐布雷定			去甲伊伐布雷定		
	2.5mg	5.0mg	7.5mg	2.5mg	5.0mg	7.5mg
$C_{\max} / \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	15.1 ± 4.1	35.9 ± 8.9	48.2 ± 9.6	18.8 ± 0.7	31.1 ± 1.6	63.3 ± 1.0

75.975	-8.4	-8.8	-7.3
去甲伊伐布雷定	0.17	5.6	-3.8
	2.55	-2.6	-4.3
	12.75	3.8	12.5
			7.1

行下的稳定性良好,符合生物等效性评价要求。
健康受试者单次口服盐酸伊伐布雷定片 2.5、
5、7.5 mg 后,血浆中伊伐布雷定的 $t_{1/2}$ 为 (4.4 ±
1.0)、(5.2 ± 1.2)、(4.6 ± 1.2) h; C_{max} 为 (15.1 ±
4.1)、(35.9 ± 8.9)、(48.2 ± 9.6) ng · ml⁻¹; AUC₍₀₋₄₈₎ 为

表 3 伊伐布雷定和去甲伊伐布雷定的药动学参数

参数	伊伐布雷定			去甲伊伐布雷定		
	2.5mg	5.0mg	7.5mg	2.5mg	5.0mg	7.5mg
C_{max} /ng · ml ⁻¹	15.1 ± 4.1	35.9 ± 8.9	48.2 ± 9.6	1.8 ± 0.7	3.1 ± 1.6	6.3 ± 1.0
T_{max} /h	0.8 ± 0.4	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.7	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.5
$t_{1/2}$ /h	4.4 ± 1.0	5.2 ± 1.2	4.6 ± 1.2	7.9 ± 1.4	9.6 ± 1.3	9.8 ± 1.3
$AUC_{(0-t)}$ /ng · h · ml ⁻¹	64.4 ± 14.3	169.5 ± 33.1	215.6 ± 55.6	13.6 ± 2.6	23.9 ± 9.4	44.1 ± 9.2
$AUC_{(0-∞)}$ /ng · h · ml ⁻¹	65.5 ± 14.5	171.3 ± 33.4	217.8 ± 56.0	15.3 ± 3.0	25.6 ± 9.6	46.8 ± 9.7
$Cl/F/L · h^{-1}$	39.8 ± 8.7	30.2 ± 5.8	36.8 ± 10.7	109.5 ± 35.9	29.4 ± 13.0	166.1 ± 32.4
$Vd/F/L$	253.3 ± 84.5	218.1 ± 30.1	230.7 ± 52.7	1933.7 ± 515.3	3219.9 ± 1324.4	2331.5 ± 391.5

(64.4 ± 14.2)、(169.6 ± 33.1)、(215.6 ± 55.6) ng · h · ml⁻¹; 代谢产物去甲伊伐布雷定的 $t_{1/2}$ 为 (7.9 ± 1.4)、(9.9 ± 1.2)、(9.8 ± 1.3) h; C_{max} 为 (1.8 ± 0.7)、(3.1 ± 1.6)、(6.3 ± 1.0) ng · ml⁻¹; $AUC_{(0-48)}$ 为 (13.4 ± 2.8)、(23.9 ± 9.4)、(44.1 ± 9.2) ng · h · ml⁻¹。3 种剂量单次和多次给药的伊伐布雷定及代谢产物去甲伊伐布雷定的消除半衰期相近; $AUC_{(0-∞)}$ 、 C_{max} 均与剂量呈线性关系。

[参考文献]

[1] Ferrari R, Cargnoni A, Ceconi C. Anti-ischaemic effect of ivabradine [J]. Pharmacol Res, 2006, 53:435-439

[2] Klippert P, Jeanniot P, Polye S, et al. Determination of ivabradine and its N-demethylated metabolite in human plasma and urine, and in rat and dog plasma by a validated high-performance liquid chromatographic method with fluorescence detection [J]. J Chromatography B, 1998, 719: 125-133

[3] Francois-bouchard M, Simonin G, Boursier-neyret C. Simultaneous determination of ivabradine and its metabolites in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Chromatography B, 2000, 745:261-269

(收稿日期:2011-10-05;修回日期:2012-02-22)

(本文编辑 孔爱英)

(上接 294 页)

($P > 0.05$),说明多次给药后 YL-0919 在比格犬体内无明显蓄积作用;但多次给药达稳态后的 $AUC_{(0-24)}$ 和 $AUC_{(0-∞)}$ 低于首次给药,可能与比格犬个体间差异较大或肝药酶诱导有关,需进行体外肝代谢酶型诱导实验进一步证实。

[参考文献]

- [1] Schechter I E, Ring RH, Beyer CE, et al. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies [J]. NeuroRx, 2005, 2(4):590-611
[2] Rush AJ. The varied clinical presentations of major depressive disorder [J]. J Clin Psychiat, 2007, 68(Suppl 8):4-10
[3] Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines [J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(2): 137-151
[4] Kessler RC, Wang PS. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States [J]. Annu Rev Public Health, 2008, 29:115-129

[5] Blier P. Altered function of the serotonin 1A autoreceptor and the antidepressant response [J]. Neuron, 2010, 65(1):1-2

[6] Savita J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT (1A) receptor function in major depressive disorder [J]. Prog Neurobiol, 2009, 88(1):17-31

[7] Lindsey WT. Vilazodone for the treatment of depression [J]. Ann Pharmacother, 2011, 45(7-8):946-953

[8] Howland RH. Vilazodone: another novel atypical antidepressant drug [J]. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv, 2011, 49(3):19-22

[9] 李 晓,陈红霞,袁 莉,等.新型 5-HT_{1A}受体激动和 5-HT 重摄取抑制双重活性化合物 YL-0919 抗抑郁作用的行为学评价 [J]. 国际药学研究杂志,2010,37(5):366-371

[10] 陈红霞,徐晓丹,薛 瑞,等.5-HT_{1A}受体激动和 5-HT 重摄取抑制双靶标新药 YL-0919 抗抑郁作用的药效学评价 [J]. 军事医学,2011,35(9):676-679

[11] 陈红霞,夏 辉,薛 瑞,等.新型 5-HT_{1A}受体激动和 5-HT 重摄取抑制双靶标抗抑郁剂 YL-0919 快速起效的 5-HT_{1A}受体机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志,2011,25(增刊):52

(收稿日期:2012-03-12;修回日期:2012-04-22)

(本文编辑 孔爱英)