

苦参碱的药动学研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 苦参碱具有广泛的生物活性, 如保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞, 平喘, 抗溃疡, 抗肝纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用, 也具有抗肿瘤、免疫调节、抗菌、抗病毒、抗炎等药理作用。其中抗肿瘤、心血管保护和治疗病毒性肺炎的药理作用的研究比较深入, 希望生产企业开发苦参碱的这些新适应症。苦参碱是一种亲水性的弱碱性药物, 易透过生物膜, 口服和经皮给药易吸收和分布, 约50%原型苦参碱经尿排泄。通过综述苦参碱药动学参数、体内过程, 总结苦参碱的药动学研究进展, 为合理用药提供参考。推荐将苦参碱试用于病毒性肺炎的治疗。

关键词: 苦参碱; 药动学; 药理作用; 合理用药; 病毒性肺炎

中图分类号: R285.5, R945 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)12-2571-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.040

Research advance on pharmacokinetics of matrine

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: Matrine has a widespread bioactivities, including protection of heart, liver, lung, kidney, brain and blood vessel, and the effects of positive inotropism, negative chronotropism and antiarrhythmia on heart, and promoting leukocytes, antiasthma, antiulcer, anti-fibrogenesis in liver, and central suppression of sedation, hypnogenesis, analgesia, and antitumor, immunoregulation, anti-bacteria, anti-virus and anti-inflammation. Among them the pharmacologic effects of antitumor, cardiovascular protections, and treatment for viral pulmonitis have been deeply researched, those new indications of matrine are remaining to enterprises to develop. Matrine is a hydrophilic and weakly alkaline drug to easily penetrated through biomembrane. Matrine oral and transdermal administration is easily absorbed and distributed. About 50% prototype matrine is excreted from urine. The pharmacokinetic parameters and process in body of matrine are reviewed, and its research advances on pharmacokinetics is summarized, which provides a reference for rational utilization of matrine. So recommend matrine to try on treatment for viral pulmonitis. We recommend matrine to try on treatment for viral pulmonitis.

Key words: matrine; pharmacokinetics; pharmacologic effect; rational use of drug; viral pulmonitis

苦参碱(matrine)是一种天然生物碱, 主要提取自豆科槐属植物苦参 *Sophor flavescens* Ait.、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep.、苦豆子 *S. alopecuroides* L. 和白刺花 *S. viciifolia* Hance, 被我国批准用作保肝药和免疫调节剂。由于苦参碱是苦参碱类生物碱中的典型代表之一, 而备受关注。大量研究发现苦参碱具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞, 平喘, 抗溃疡, 抗肝纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用^[1-5]。其中对心血管

保护、抗肿瘤和治疗病毒性肺炎的药理作用的研究比较深入, 希望有关单位和企业开发苦参碱的这些新适应症。苦参碱是一种亲水性的弱碱性药物, 易透过生物膜, 口服和经皮给药易吸收和分布, 约50%原型苦参碱经尿液排泄, 综述苦参碱的药动学研究进展, 为生产企业开发生物利用度高的新剂型和剂量准确提供依据, 并为临床合理应用该药提供参考。

1 药动学参数

1.1 在人和猴体内的药动学参数

王平全等^[6]报道8名男性志愿者静滴苦参碱6 mg/kg, 0.5 h滴完后其药动学过程符合二室模型,

收稿日期: 2020-10-16

第一作者: 张明发(1946—), 男, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

血清中苦参碱的分布半衰期($t_{1/2\alpha}$)为19.21 min、消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为184.22 min、血药浓度时间曲线下面积(AUC)为596.08 mg/(min·L)、中央室表观分布容积(V_c)为123.06 L/kg、清除率(CL)为2.75 L/(kg·min)。

张瑞雯等^[7]报道9例男性志愿者口服苦参碱胶囊100、200、400 mg后, $t_{1/2\beta}$ 分别为8.68、8.28、7.82 h、AUC分别为6375.38、13047.49、20316.03 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$)/L、分布容积(V)分别为149.01、154.16和131.34 L、CL分别为16.88、16.98、21.24 L/h、平均滞留时间(MRT)分别为10.75、10.54、9.71 h、达峰时间($t_{\max}$)分别为1.33、1.61、1.67 h。郑小林等^[8]报道,采用200 mg苦参碱电子胶囊磁定位于志愿者的近端小肠内进行遥控近端小肠定点释药,结果发现近端小肠定点释放苦参碱的药动学符合二室开放模型,血浆中 $t_{1/2\alpha}$ 为0.90 h、 $t_{1/2\beta}$ 为9.02 h、AUC为91.90 (mg·h)/L、 $t_{\max}$ 为2.08 h、最大血药浓度($C_{\max}$)为10.52 mg/L,说明人小肠对苦参碱有明显的吸收,且吸收过程呈二室模型。

王素军等^[9]给食蟹猴iv或ig苦参碱10 mg/kg,iv时的 $t_{1/2\beta}$ 为10.50 h、AUC为4.88 (mg·h)/L、MRT为2.45 h;ig时的 $t_{1/2\beta}$ 为11.2 h、AUC为2.04 (mg·h)/L、MRT为1.99 h、 $t_{\max}$ 为0.17 h、 $C_{\max}$ 为1.30 mg/L。

1.2 在犬、兔、大鼠、小鼠体内的药动学参数

已经有作者报道苦参碱给犬、兔、大鼠、小鼠iv、ip、ig、im或经皮给药的药动学参数^[10-30],见表1。其中罗学娅等^[19]还报道兔iv苦参碱40 mg/kg后的 V_c

为0.52 L/kg、稳态表观分布容积(V_{ss})为2.44 L/kg。而王晓红等^[31]报道兔iv苦参碱20、40 mg/kg的 V_c 分别为1.021、0.966 L/kg。其中魏红等^[21]还报道兔皮肤涂抹苦参碱乳膏120 mg,血清 $t_{\max}$ 延长至约3 h,但一经达峰便可维持较长平稳的血药浓度,在3~7 h内血药浓度保持在21 mg/L,说明苦参碱以零级动力学透过皮肤,经皮给药苦参碱在兔体内的绝对生物利用度达到80.82%。魏红等^[30]又在小鼠的皮肤上涂抹苦参碱微乳2.6 mg/只,与ip苦参碱2.6 mg/只比较(表1), $t_{1/2}$ 、MRT、AUC值大大提高,血药浓度稳定持久,经皮给药36 h时血药浓度仍有416 $\mu\text{g/L}$,而ip 6 h仅为38 $\mu\text{g/L}$ 。

何治芬^[25]还报道大鼠皮肤贴片苦参碱30 mg/5 cm²或60 mg/10 cm²的血浆AUC值是iv苦参碱40 mg/kg的2倍,MRT是iv时的3倍,而 $C_{\max}$ 水平二者相当,说明经皮给药低剂量(30 mg/5 cm²)时能达到iv苦参碱40 mg/kg时的效果,且能维持较长时间,起到缓控释作用,值得推广于临床。

王平全等^[28]给大鼠连续21 d ig苦参碱,与给药1次相比较,血清苦参碱浓度并不增加,这可能与其 $t_{1/2\beta}$ 比较短有关。漆林艳等^[29]还报道给大鼠ig苦参碱70 mg/kg的同时再ig甘草酸70 mg/kg,苦参碱的 $C_{\max}$ 降至4.12 mg/L、AUC降至35.07 (mg·h)/L、 $t_{1/2\alpha}$ 延长至3.335 h、 $t_{1/2\beta}$ 延长至7.176 h。甘草酸可能对苦参碱在大鼠体内的吸收、分布和消除有明显的影

表1 苦参碱在犬、兔、大鼠、小鼠体内的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetics parameters of matrine in dog, rabbit, rat, or mouse

给药方式	剂量	$t_{1/2\alpha}$ / min	$t_{1/2\beta}$ / h	$C_{\max}$	$t_{\max}$ / min	AUC	MRT/ h	V	CL
犬 iv 溶液 ^[10]	6 mg·kg ⁻¹	42	10.5			2.76 mg·h·L ⁻¹	4.3		
iv 溶液 ^[11]	15 mg·kg ⁻¹		10.6			99.4 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	7.01	4.42 L·kg ⁻¹	0.63 L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹
iv 注射液 ^[12]	每只300 mg		8.03			2 839 mg·min·L ⁻¹		27.68 L·kg ⁻¹	0.109 L·min ⁻¹
iv 注射液 ^[13]	每只150 mg		3.1	6.50 mg·L ⁻¹	10	1 457 mg·min·L ⁻¹	6.36		
ig 溶液 ^[10]	30 mg·kg ⁻¹	60	11.2	3.82 mg·L ⁻¹	24	7.45 mg·h·L ⁻¹	4.5		
ig 溶液 ^[11]	30 mg·kg ⁻¹		9.83	38.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	62.4	116.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	4.98	5.18 L·kg ⁻¹	1.06 L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹
ig 胶囊 ^[12]	每只300 mg		72.51	5.17 mg·L ⁻¹	85.8	2 067 mg·min·L ⁻¹		17.22 L·kg ⁻¹	0.030 L·min ⁻¹
ig 胶囊 ^[13]	每只150 mg		5.98	6.36 mg·L ⁻¹	85	1 344 mg·min·L ⁻¹	3.92		
ig 缓释片 ^[13]	每只150 mg		5.63	5.09 mg·L ⁻¹	300	2 105 mg·min·L ⁻¹	5.02		
ig 缓释微丸 ^[14]	4 mg·kg ⁻¹		3.39	0.297 mg·L ⁻¹	27 720	1 659 $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	7.21	136.01 L·kg ⁻¹	27.04 L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹
ig 胶囊 ^[14]	4 mg·kg ⁻¹		3.74	1.169 mg·L ⁻¹	73.2	2 943 $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	2.72	39.56 L·kg ⁻¹	15.30 L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹
兔 ig 溶液 ^[15]	每只9 mg	228.6	4.61	0.088 mg·L ⁻¹	150.6	33.36 mg·h·L ⁻¹			
ig 苦参水煎液 ^[16]	每只4.5 g生药	96.6	13.38	0.528 mg·L ⁻¹	120	9.45 mg·h·L ⁻¹			
iv 苦黄注射液 ^[17]	0.553 mg·kg ⁻¹	32.3	1.86			21.52 $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$		0.92 L·kg ⁻¹	23.2 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
iv 溶液 ^[18]	10 mg·kg ⁻¹	4.4	1.32				1.54	1.10 L·kg ⁻¹	33.6 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹

续表1

给药方式	剂量	$t_{1/2\alpha}/$ min	$t_{1/2\beta}/$ h	$C_{\max}$	$t_{\max}/$ min	AUC	MRT/ h	V	CL
iv 溶液 ^[19]	40 mg·kg ⁻¹	1.37	1.28			1 797 mg·min·L ⁻¹	1.99	2.61 L·kg ⁻¹	23.59 mLkg ⁻¹ ·min ⁻¹
iv 溶液 ^[20]	10 mg·kg ⁻¹	4.08	1.33			424.0 mg·min·L ⁻¹		0.622 L·kg ⁻¹	12.10 mLkg ⁻¹ ·min ⁻¹
	15 mg·kg ⁻¹	1.22	1.31			605.6 mg·min·L ⁻¹		0.528 L·kg ⁻¹	12.45 mLkg ⁻¹ ·min ⁻¹
	20 mg·kg ⁻¹	2.54	1.20			842.3 mg·min·L ⁻¹		0.585 L·kg ⁻¹	11.91 mLkg ⁻¹ ·min ⁻¹
	30 mg·kg ⁻¹	2.23	1.23			1 267.2 mg·min·L ⁻¹		0.598 L·kg ⁻¹	12.28 mLkg ⁻¹ ·min ⁻¹
	60 mg·kg ⁻¹	4.69	2.19			5 681.5 mg·min·L ⁻¹		0.631 L·kg ⁻¹	10.07 mLkg ⁻¹ ·min ⁻¹
iv 溶液 ^[21]	每只 50 mg	9.64	2.52			5 382.5 mg·min·L ⁻¹		2.497 L	18.579 mL·min ⁻¹
皮肤涂乳膏 ^[21]	每只 120 mg		2.70	20.249 mg·L ⁻¹	184.9	10440 mg·min·L ⁻¹			
大鼠 ip 注射液 ^[22]	15 mg·kg ⁻¹		2.26	5.246 mg·L ⁻¹	19.2	10.23 mg·h·L ⁻¹	2.01	4.998 L·kg ⁻¹	1.531 L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹
iv 注射液 ^[22]	15 mg·kg ⁻¹		2.60	8.503 mg·L ⁻¹	1.98	12.30 mg·h·L ⁻¹	2.26	6.175 L·kg ⁻¹	1.727 L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹
iv 注射液 ^[23]	30 mg·kg ⁻¹		1.60	17.91 mg·L ⁻¹		1 952.3 mg·min·L ⁻¹			
iv 溶液 ^[24]	6.75 mg·kg ⁻¹		1.66			41.85 mg·h·L ⁻¹		0.500 L	208.4 L·h ⁻¹
	13.5 mg·kg ⁻¹		1.39			70.70 mg·h·L ⁻¹		0.489 L	243.3 L·h ⁻¹
	27 mg·kg ⁻¹		2.38			203.0 mg·h·L ⁻¹		0.675 L	190.6 L·h ⁻¹
iv 溶液 ^[25]	10 mg·kg ⁻¹		5.25	2.10 mg·L ⁻¹	48.40	418.29 mg·min·L ⁻¹	2.56	5.96 L·kg ⁻¹	0.02 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
	20 mg·kg ⁻¹		3.07	3.82 mg·L ⁻¹	31.67	571.51 mg·min·L ⁻¹	1.91	5.27 L·kg ⁻¹	0.03 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
	40 mg·kg ⁻¹		2.12	8.62 mg·L ⁻¹	5.50	1 304.07 mg·min·L ⁻¹	2.06	4.64 L·kg ⁻¹	0.03 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
iv 溶液 ^[26]	5 mg·kg ⁻¹		1.79	2.28 mg·L ⁻¹		179.1 mg·min·L ⁻¹	1.78	4.45 L·kg ⁻¹	0.029 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
iv 其磺	2.5 mg·kg ⁻¹		1.30	6.51 mg·L ⁻¹		190.5 mg·min·L ⁻¹	0.68	1.47 L·kg ⁻¹	0.013 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
酸钠盐 ^[26]	5 mg·kg ⁻¹		1.52	17.3 mg·L ⁻¹		403.2 mg·min·L ⁻¹	0.57	1.60 L·kg ⁻¹	0.013 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
	20 mg·kg ⁻¹		1.66	70.48 mg·L ⁻¹		1 633 mg·min·L ⁻¹	0.69	1.76 L·kg ⁻¹	0.012 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
im 溶液 ^[27]	30 mg·kg ⁻¹	80.4	3.51	21.11 mg·L ⁻¹	45	100.35 mg·h·L ⁻¹		1.15 L·kg ⁻¹	0.300 L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹
im 溶液 ^[26]	5 mg·kg ⁻¹		1.33	1.12 mg·L ⁻¹	42.5	158.8 mg·min·L ⁻¹	2.00	3.66 L·kg ⁻¹	0.032 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
im 其磺酸钠盐 ^[26]	5 mg·kg ⁻¹		1.88	5.29 mg·L ⁻¹	30	366.1 mg·min·L ⁻¹	1.45	1.98 L·kg ⁻¹	0.014 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
ig 溶液 ^[26]	50 mg·kg ⁻¹		4.66	2.97 mg·L ⁻¹	15	1 055 mg·min·L ⁻¹	6.70	18.90 L·kg ⁻¹	0.048 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
ig 其磺酸钠盐 ^[26]	50 mg·kg ⁻¹		1.82	1.51 mg·L ⁻¹	75	186.4 mg·min·L ⁻¹	2.17	42.21 L·kg ⁻¹	0.269 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
	100 mg·kg ⁻¹		1.88	2.09 mg·L ⁻¹	75	323.5 mg·min·L ⁻¹	2.34	50.86 L·kg ⁻¹	0.312 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
	200 mg·kg ⁻¹		2.12	4.14 mg·L ⁻¹	75	620.3 mg·min·L ⁻¹	2.23	59.56 L·kg ⁻¹	0.325 L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
ig 溶液 ^[23]	15 mg·kg ⁻¹		1.40	2.17 mg·L ⁻¹	54	426.7 mg·min·L ⁻¹			
	30 mg·kg ⁻¹		1.56	4.27 mg·L ⁻¹	66	925.8 mg·min·L ⁻¹			
	60 mg·kg ⁻¹		1.79	5.22 mg·L ⁻¹	54	1 233.6 mg·min·L ⁻¹			
ig 溶液 ^[28]	50 mg·kg ⁻¹		3.97	5.69 mg·L ⁻¹	32.4	23.10 mg·h·L ⁻¹			
ig 溶液 ^[29]	70 mg·kg ⁻¹	97.5	4.65	6.86 mg·L ⁻¹	88.2	47.10 mg·h·L ⁻¹		15.04 L·kg ⁻¹	2.023 L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹
皮肤贴片 ^[25]	30 mg(5 cm ²)			6.98 mg·L ⁻¹	340	2 767.57 mg·min·L ⁻¹	5.44		
	60 mg(10 cm ²)			18.98 mg·L ⁻¹	280	7 778.08 mg·min·L ⁻¹	5.28		
小鼠 皮肤涂乳膏 ^[30]	每只 2.6 mg		40.08	1.66 mg·L ⁻¹	60	40.52 mg·h·L ⁻¹	62.1	3.38 L	0.076 L·h ⁻¹
ig 微乳 ^[30]	每只 2.6 mg		0.95	1.34 mg·L ⁻¹	19.8	1.61 mg·h·L ⁻¹	1.56	2.23 L	1.622 h

2 吸收

苦参碱的饱和水溶液的 pH 值为 8.7^[11]。其在水, pH 值为 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 的磷酸盐缓冲液, 甲醇, 乙醇, 正丁醇, 正辛醇中的平衡溶解度分别为 70.26、116.97、96.48、74.14、72.25、70.03、72.04、69.71、55.86、55.85、55.23、870、16、675.21、662、54、507.79 g/L; 在上述 pH 值下的表观油(正辛醇)水分

配系数($\lg P_{\text{app}}$)分别为 0.001、0.001、0.196、0.052、0.313、1.182、2.652、4.216、6.314、8.690, 表明苦参碱既有亲水性又有亲脂性, 在碱性条件下脂溶性较好^[32]。杨建宏等^[33]也报道了类似的实验结果: 苦参碱在 pH 值为 2、3.6、4.5、5.8、6.8、7.4、7.8 的磷酸盐缓冲液中的平衡溶解度分别为 137.14、117.23、113.50、115.00、116.00、113.07、111.90 g/L, 在上述

pH值下的 $\lg P_{app}$ 分别为0.35、0.19、0.27、0.26、0.41、2.16、3.06。刘晓东等^[34]报道苦参碱在正辛醇缓冲液分配体系中的分配系数(K)为4.48, K 值在4~6为最佳亲油亲水性质,提示苦参碱易透过生物膜屏障产生药理作用。

从王素军等^[9]报道的药动学参数可以计算出食蟹猴ig苦参碱10 mg/kg的绝对生物利用度为41.8%。而犬ig苦参碱溶液30 mg/kg的绝对生物利用度分别为60.1%^[10]和60.6%^[11]。钱方等^[12]报道给犬ig苦参碱300 mg/只的绝对生物利用度为74.55%。李晏等^[13]报道犬ig苦参碱胶囊或缓释片150 mg/只的绝对生物利用度分别为48.1%和73.5%,缓释片的吸收较普通胶囊充分。祝经平等^[23]报道大鼠ig苦参碱溶液15、30、60 mg/kg的绝对生物利用度分别为43.7%、47.4%、31.6%,说明苦参碱剂量增大到一定程度时吸收率会下降。刘青旺^[26]报道给大鼠ig苦参碱溶液50 mg/kg的绝对生物利用度为47.85%,im苦参碱5 mg/kg的绝对生物利用度为94.88%;而ig或im相同剂量的苦参碱磺酸钠盐的绝对生物利用度分别为4.6%和90.84%,说明苦参碱磺酸钠盐ig吸收差。冯晓杰等^[22]报道大鼠ip苦参碱注射液15 mg/kg的绝对生物利用度为83.21%。魏红等^[21]报道苦参碱乳膏剂经兔皮给药的绝对生物利用度为80.82%。说明苦参碱注射给药和经皮给药吸收良好,且经皮给药可使血药浓度维持较长时间的平稳^[20,30]。

庞志功等^[15]报道ig苦参碱9 mg/只,在兔体内的吸收速率常数(K_a)为0.7766 h⁻¹是消除速率常数(K_{10} ,0.167 4 h⁻¹)的4.62倍。杨云等^[16]报道给兔ig苦参水煎液4.5 g生药/只,其中苦参碱的 K_a 为1.632 h⁻¹是 K_{10} (0.0633 h⁻¹)的25.77倍,吸收半衰期($t_{1/2Ka}$)为0.425 h。王平全等^[28]报道给大鼠ig苦参碱50 mg/kg的 K_a 为3.400 h⁻¹是 K_{10} (0.523 h⁻¹)的6.50倍, $t_{1/2Ka}$ 为0.204 h。漆林艳等^[29]报道大鼠ig苦参碱70 mg/kg的 K_a 为1.896 h⁻¹是 K_{10} (0.216 h⁻¹)的8.78倍, $t_{1/2Ka}$ 为0.438 h,如果同时ig甘草甜素70 mg/kg,甘草酸使苦参碱的 K_a 增大到1.985 h⁻¹, K_{10} 降低到0.164 h⁻¹, K_a/K_{10} 比值增大到12.10倍, $t_{1/2Ka}$ 降低到0.277 h,说明甘草甜素能促进苦参碱的吸收。与各自的 $t_{1/2\beta}$ 相比,苦参碱是一类口服吸收快、消除较慢的药物(表1)。

张蕾等^[35]采用苦参总碱在人结肠腺癌Caco-2细胞单层模型进行苦参碱的吸收试验,发现苦参碱在Caco-2细胞吸收方向(绒毛面到基底面)的表观渗透系数(P_{app} AP→BL)为 1.098×10^{-5} cm/s,分泌方

向(基底面到绒毛面)的 P_{app} BL→AP为 1.104×10^{-5} cm/s,表观渗透率为1.01。而张海等^[36]报道苦参碱在Caco-2细胞的表观渗透率为1.251。

郑小林等^[8]报道,采用苦参碱近端小肠定位释放胶囊证实人小肠是苦参碱口服吸收的主要部位。王平全等^[28]采用大鼠胃肠道结扎法进行实验,发现每段分别给与苦参碱2 mg后大鼠胃、十二指肠和小肠的吸收率分别为5.45%、78.17%和90.83%。马小花等^[37]采用大鼠在体单向肠灌流实验测得苦参碱400 mg/L在大鼠十二指肠、空肠、回肠、结肠的 K_a 分别为 0.25×10^{-2} 、 0.80×10^{-2} 、 0.4×10^{-2} 、 0.35×10^{-2} min⁻¹,空肠>回肠>结肠>十二指肠,但不同浓度苦参碱(100、200、400 mg/L)在空肠的 K_a 分别为 0.79×10^{-2} 、 0.81×10^{-2} 、 0.80×10^{-2} min⁻¹,不受浓度的影响。苦参碱400 mg/L在空肠的吸收表观渗透系数(P_{app})为 0.90×10^{-3} cm/min, P -糖蛋白抑制剂维拉帕米和有机阳离子转运蛋白抑制剂西咪替丁不明显降低苦参碱的 P_{app} 值,说明苦参碱不是 P -糖蛋白和有机阳离子转运蛋白的底物,在各肠段都有吸收,其中在空肠吸收最好,吸收机制可能是被动扩散吸收。

刘晓红^[11]对苦参碱的吸收进行了深入研究:通过大鼠外翻肠囊和Caco-2细胞这2种肠吸收模型试验,均发现肠吸收苦参碱均因pH值升高而增强,胞饮抑制剂金刚胺、代谢抑制剂2,4-二硝基苯酚,均不影响Caco-2细胞对苦参碱的摄入,且摄入呈浓度相关地升高。由于加入钙离子络合剂EGTH后氧化苦参碱的渗透速率极显著增加,而苦参碱仅仅显著增加,说明二者均可由细胞旁路被动扩散吸收,其中氧化苦参碱的肠吸收以细胞旁路被动扩散为主,苦参碱的肠吸收以经细胞通路被动扩散为主,且二者的肠分泌不受 P -糖蛋白外排的影响。各肠段给与苦参碱均能吸收,无特异性吸收部位。 P_{app} 不受苦参碱浓度的影响,吸收顺序为空肠>十二指肠>回肠>结肠。何盛江等^[38]采用翻转肠囊法测得苦参碱300 mg/L在小鼠十二指肠、空肠、回肠的 K_a 分别为0.010 2、0.010 4、0.009 8 min⁻¹符合一级吸收模型,与大鼠不同,不同肠段之间 K_a 无显著性差异,在小鼠肠道的 P_{app} 为 1.69×10^{-5} cm/s,吸收促进剂卵磷脂、脱氧胆酸钠、聚山梨酯-80、泊洛沙姆仅轻度提高苦参碱的 P_{app} ,而十二烷基硫酸钠0.2%、0.5%和1%浓度均能提高 P_{app} ,分别为 3.36×10^{-5} 、 3.27×10^{-5} 、 3.20×10^{-5} cm/s均约提高1倍,十二烷基硫酸钠以0.2%浓度为最佳。阮婧华等^[39]采用大鼠三重在体

单向肠灌注实验发现苦参碱在大鼠近端空肠、中间小肠、远端回肠段灌注的肠 P_{app} 分别为 1.34×10^{-5} 、 1.52×10^{-5} 、 0.94×10^{-5} cm/s; 苦参碱自乳化纳米粒在上述肠段的 P_{app} 分别为 2.71×10^{-5} 、 2.30×10^{-5} 、 3.98×10^{-5} cm/s; 苦参碱-磷脂复合物自乳化纳米粒的 P_{app} 分别为 3.44×10^{-5} 、 3.64×10^{-5} 、 5.21×10^{-5} cm/s, 但乳糜流动阻断剂秋水仙碱能降低这2种自乳化制剂的 P_{app} 值, 提示苦参碱自乳化制剂可通过肠淋巴通道增加苦参碱的吸收。

3 分布

刘晓东等^[34]报道平衡透析法测得苦参碱的兔血浆蛋白结合率为74.9%。而王平金等^[28]报道平衡透析法测得的大鼠血浆蛋白结合率仅为19.34%。董玲娜^[40]采用超滤法测得的大鼠血浆蛋白结合率为5.10%~10.55%。唐意红等^[41]报道苦参碱的人血浆蛋白结合常数为 8.838×10^3 L/mol, 与人血浆蛋白结合较弱, 苦参碱浓度在0.2~15.0 mg/L时的血浆蛋白结合率为17.2%~23.1%, 结合率与浓度之间呈负相关性。杨美玲等^[42]报道苦参碱对人血清白蛋白和牛血清白蛋白均具有一定的荧光淬灭作用, 在37 °C 淬灭常数分别为 4.60×10^3 、 3.17×10^3 L/mol, 结合常数分别为 6.667×10^{-7} 、 1.582×10^{-15} L/mol, 苦参碱与二者之间的结合为疏水作用, 且为自发反应。

何治芬^[25]报道了大鼠 iv 或皮肤敷贴苦参碱贴片后, 采用微透析探针植入颈静脉腔、肝大叶或药物敷贴处的皮下即微透析法测定组织液游离态苦参碱的分布动力学参数, 结果见表2、3。从表2、3的

AUC 值可见血液中游离态苦参碱约占血浆总苦参碱的50%, 苦参碱贴片30 mg/5 cm²组与 iv 苦参碱40 mg/kg 组相比, 血浆总苦参碱的AUC是iv组的2倍, 肝脏中分布的游离态苦参碱也接近iv组的2倍, MRT是iv组的3倍, 而血浆 C_{max} 水平2组相当, 说明低剂量贴片(30 mg/5 cm²)组已能达到 iv 苦参碱40 mg/kg 的效果, 且能维持更长时间, 起到缓控释的作用。皮下微透析液中苦参碱的AUC很大, 说明苦参碱贴片能稳定释放药物并被皮肤吸收, 在皮下形成药物贮库, 产生长效作用; 也说明苦参碱在大鼠血液分布中约有50%是游离态的, 游离态苦参碱在肝脏也有更高的分布。在iv苦参碱10、20、40 mg/kg 时肝脏中游离态苦参碱的AUC分别占血液中游离态AUC的87.05%、40.67%、47.49%, 占血浆中总苦参碱AUC的33.18%、20.21%、31.14%, 而血液中游离态AUC占血浆总苦参碱AUC的38.08%、52.78%、67.34%; 大鼠敷贴30 mg/5 cm²和60 mg/10 cm²苦参碱贴片, 上述占比分别为63.44%和44.20%、25.09%和25.58%、40.20%和62.48%。

冯超等^[43]采用离体肝HepG2细胞进行药物摄取实验, 发现苦参碱浓度在0.05~50 nmol/L 时HepG2细胞对苦参碱的摄取呈现良好的线性关系, 药物浓度由0.5 μmol/L 增加到400 μmol/L 时苦参碱的摄取率显著下降。苦参碱可解离成有机阳离子, 有机阳离子转运体抑制剂吡拉明、维拉帕米、奎尼丁和苯海拉明均能显著抑制HepG2细胞对苦参碱的摄取, 说明苦参碱进入肝细胞以主动转运为主, 其中多特异性有机阳离子转运体系统介导的摄取

表2 大鼠股静脉注射苦参碱后血浆、颈静脉血微透析液和肝微透析液的动力学参数

Table 2 Pharmacokinetics parameters of matrine in plasma, and microdialysate of jugular veins blood and liver after iv matrine in rats

组织	苦参碱剂 量/(mg·kg ⁻¹)	药动学参数						
		AUC/(min· mg·L ⁻¹)	MRT/min	$t_{1/2}$ /min	t_{max} /min	CL _r /(L·min ⁻¹ · kg ⁻¹)	V _d /(L·kg ⁻¹)	C _{max} /(mg· L ⁻¹)
血浆	10	418.29	53.62	315.92	48.40	0.02	5.96	2.10
	20	571.51	114.51	184.27	31.67	0.03	5.27	3.82
	40	1 304.07	123.46	132.77	5.50	0.03	4.64	8.62
颈静脉血 微透析液	10	158.30	66.67	102.08	10.50	0.096	6.47	1.17
	20	295.07	60.16	61.24	10.00	0.07	5.49	3.39
	40	848.86	107.20	165.96	10.00	0.04	8.22	7.38
肝微透析液	10	163.27	73.63	173.58	22.50	0.04	10.15	1.29
	20	112.20	65.66	88.72	22.00	0.16	17.64	1.23
	40	395.91	111.20	161.91	22.50	0.09	18.96	3.01

表3 大鼠腹部皮肤敷贴苦参碱贴片30mg/5 cm²和60 mg/10 cm²后血浆和血微透析液、肝微透析液和皮下微透析液的药动学参数
Table 3 Pharmacokinetics parameters of matrine in plasma, and microdialysate of blood, liver and subcutaneous tissue after transdermal administration matrine of 30 mg/5 cm² and 60 mg/10 cm² in rats

检测样本	苦参碱用量/mg	贴片面积	AUC/(min·mg·L ⁻¹)	MRT/min	t _{max} /min	C _{max} /(mg·L ⁻¹)
肝微透析液	30	5 cm ²	695.30	326.41	270.00	1.97
	60	10 cm ²	1 997.06	316.65	260.00	5.18
肝微透析液	30	5 cm ²	1 096.07	322.33	280.00	3.05
	60	10 cm ²	4 719.90	304.12	250.00	12.68
皮下微透析液	30	5 cm ²	42 735.77	289.87	240.00	141.43
	60	10 cm ²	84 166.21	291.55	280.00	258.53
血浆	30	5 cm ²	2 767.57	344.29	340.00	6.98
	60	10 cm ²	7 778.07	332.95	280.00	18.98

转运是主要途径。

罗学娅等^[19]报道大鼠 ig 苦参碱 40 mg/kg 后 15~240 min, 组织中苦参碱含量以肾为最高, 依次为肝、肺、脑、心、血, 肾和肝中含量以 120 min 时最高, 肺、脑、心和血中含量在 60 min 时达高峰。王平全等^[28]报道大鼠 ig 苦参碱 50 mg/kg 后 48 h 时大多数脏器仍能测得药物, 苦参碱含量以肾为最高, 依次为肝、脾、肺、脑、心、血, 以上脏器药物含量均约在 0.5 h 时达峰。刘继平等^[44]报道大鼠 iv 复方苦参碱注射液 2 g 生药/kg, 其中苦参碱在各组织中的分布量依次为肝>肾/脾>肌肉/肠>肺/胃>心/脑>脂肪/子宫>睾丸。鞠爱霞等^[24]报道苦参碱可分布在唾液中, 给大鼠 iv 苦参碱 6.75、13.5、27 mg/kg 时腮腺中唾液药物浓度与血药浓度呈正相关性, 并认为可以利用腮腺液代替血液进行苦参碱的药动学研究。

吕慧等^[45]报道大鼠 ig 苦参碱自微乳, 与 ig 普通苦参碱溶液比较, 在大鼠肝组织中的含量显著提高, 其次为脾、肾、心, 在肺、脑中含量较少, 并提高其生物利用度, AUC 是普通苦参碱溶液组的 2.2 倍, 一定程度上延长了苦参碱在大鼠体内循环时间, 具有一定的肝靶向作用。李艳辉等^[46]报道小鼠 iv 40 mg/kg 苦参碱溶液或其纳米粒, 苦参碱纳米粒和溶液的靶向分布效率: 血浆分别为 2.07% 和 2.90%、心脏分别为 5.35% 和 7.78%、肺分别为 6.1% 和 15.15%、肾脏分别为 17.03% 和 33.18%、脾脏分别为 24.16% 和 19.43%、肝脏分别为 42.78% 和 21.55%; 在肝脏的相对摄取率为 6.31, 肝脏内药物峰浓度比为 2.19, 表明苦参碱纳米粒具有肝靶向性。张方宇等^[47]报道给小鼠 iv 20 mg/kg 的苦参碱溶液、其普通脂质体或乳糖酰磷脂酰乙醇胺修饰的乳糖脂苦参碱脂质体, 与苦参碱溶液比较, 普通苦参碱脂质体及乳糖脂苦参

碱脂质体的体内循环时间明显延长, 且乳糖脂脂质体的肝脏药时 AUC 值显著高于苦参碱溶液及其普通脂质体。乳糖酰磷脂酰乙醇胺修饰的苦参碱脂质体的肝脏相对其他脏器的靶向效率值均大于 1, 是脾脏的 2.7 倍、肺的 3 倍、肾脏的 6.6 倍、心脏的 8.5 倍。具有很强的肝靶向性, 对肝癌细胞的杀伤率大大提高。

魏红等^[30,48]报道给小鼠背部皮肤涂抹苦参碱微乳 35.5 mg(含苦参碱 2.6 mg) 1 h 后小鼠组织中的分布由高到低依次为肺、肾、皮、脾、肝和心脏, 肺中的苦参碱含量明显高于其他组织, 提示苦参碱微乳经皮给药可用于肺部和皮肤疾病的防治。

4 代谢与排泄

马志卿等^[49]报道苦参碱在水温 25、35、50 °C, pH 值为 5、7、9 的缓冲液中的水解均缓慢, 120 d 时的水解率均低于 25%, 属难降解型农药; 其在 6 种自然水体中降解较快, 苦参碱质量浓度为 10 mg/L 在 25 °C 的降解半衰期: 池塘水 6.25 d、河水 6.56 d、雨水 10.19 d、湖水 11.00 d、海水 12.24 d、自来水 12.81 d, 苦参碱降解速率随初始浓度(1~20 mg/L)的升高而减慢, 即半衰期与初始浓度呈正相关性, 但均小于 30 d, 属易降解型农药, 并发现水中的微生物是造成苦参碱易降解的主要原因。

张海等^[36]采用体外大鼠肝微粒体模型进行研究, 发现苦参碱被肝微粒体代谢的半衰期为 4.331 h, 远长于氧化苦参碱的 1.084 h 和槐果碱的 2.478 h, 即大鼠肝微粒体不易代谢苦参碱。刘晓红^[11]报道大鼠 iv 苦参碱后胆汁中可检测到苦参碱的单羟基代谢物, 6、48 h 的胆汁中单羟基苦参碱分别占给药量的 0.27% 和 0.49%, 未发现苦参碱的 II 相代谢物。大鼠 iv 苦参碱磺酸钠盐, 从胆汁中可检测到氧化苦参碱磺酸钠^[26]。

刘晓红^[11]报道大鼠 iv 苦参碱后 6、48 h, 苦参碱原形在胆汁中累积排泄量分别占给药量的 0.48% 和 0.57%。刘继平等^[50]报道大鼠 iv 复方苦参注射液后, 其所含的苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、氧化槐果碱都主要通过肾脏以尿的形成排泄为主, 少部分通过胆汁排泄的药物又可通过肝肠循环方式再次进入体循环并以尿形式排泄。王平全等^[28]报道给大鼠 ig 苦参碱 50 mg/kg 后 24、48 h 的尿排泄率分别为 25.91% 和 28.59%; 粪便排泄率分别为 0.102% 和 0.183%; 胆汁的累积排泄甚少, 6 h 原形药物排泄率仅为 0.274%。罗学娅等^[19]报道给大鼠 ig 苦参碱 40 mg/kg 后 12 h 胆汁中原形药物累积排泄量为给药量的 0.27%, 12、24、48 h 尿中原形药物的累积排泄量分别为给药量的 39.82%、52.23% 和 53.73%, 其中 97.21% 是在 24 h 内排泄的; 24 h 粪便中原形药物的累积排泄量仅为给药量的 0.36%。给兔 iv 苦参碱 50 mg/kg 后 12 h 尿和胆汁中的原形药物累积排泄量分别为给药量的 9.39% 和 0.024%。王平全等^[6]报道 6 名志愿者 iv 苦参碱 6 mg/kg 后 32 h 尿中原形药物排泄量为 52.75%, 肾清除率为 143.79 mL/min。

5 结语

苦参碱是一种亲水性弱碱性药物, 易透过生物膜屏障, 因此口服和经皮给药易吸收、分布广泛。苦参碱经粪便排泄很少, 主要由肾脏经尿排泄, 由于约 50% 苦参碱以原形药物形式经尿排泄, 提示约有 50% 苦参碱通过代谢清除, 可是关于苦参碱在体内代谢的研究甚少, 希望今后加强这方面的研究。目前临床上苦参碱注射剂应用得比较多, 可是苦参碱对多种慢性疾病如慢性肝炎、肝纤维化、肺纤维化、各种肿瘤、慢性皮肤病有效, 而慢性病人由于种种原因对苦参碱注射剂的使用顺应性比较差, 难以坚持长期治疗。推广苦参碱口服制剂、皮肤给药制剂和各种缓释制剂很有必要, 这一块市场容量很大, 希望生产企业把握时机开发和推广应用苦参碱非注射制剂。

进入新世纪以来, 冠状病毒多次肆虐人类, 这次新型冠状病毒造成全球大流行, 除中国等少数国家外, 流行势头仍没有被遏制, 从发展趋势来看冠状病毒很可能会像流感病毒那样需要常态化防控, 由于冠状病毒易变异, 疫苗防控很有可能会滞后, 因此开发抗冠状病毒药物和防治冠状病毒性肺炎的药物迫在眉睫。先从现有的药物中进行筛选, 不失为多快好省的办法。可以从苦参碱类生物碱中进行筛选, 苦参碱类生物碱具有较为广谱的抗病毒

作用^[1-2]。临床上苦参碱和氧化苦参碱已被广泛应用于病毒性肝炎的治疗, 槐果碱也已应用于病毒性心肌炎的治疗^[2]。槐果碱、苦参碱和氧化苦参碱还有肺保护、抗纤维化和平喘^[4,51]。

杨明炜等报道^[52]在发现苦参碱氯化钠注射液能使人冠状病毒性肺炎小鼠的肺指数抑制率达到 86.86% 后, 立即对 40 例新冠病毒性肺炎 (COVID-19) 患者进行疗效观察, 发现能明显改善临床症状 (发热、咳嗽、乏力和厌食等), 原有消化道症状患者改善尤为显著; 血分析和生化指标基本恢复正常, 特别是淋巴细胞的绝对值和比例以及 C-反应蛋白显著改善; 短期内胸 CT 复查提示肺部病灶吸收情况较治疗前加快, 尤其是对于网格状、纤维化病灶改善更显著; 病毒核酸检测转阴平均时间为 16.6 d, 明显短于抗病毒药阿比朵尔和克立芝; 平均住院时间为 25.9 d, 临床有效率达 100%。新药研发人员可以先试用这 3 种苦参碱类药物进行治疗包括新冠病毒在内的病毒性肺炎, 本文总结的苦参碱药动学资料, 供有关人员参考。

参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗乙型肝炎病毒的临床药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(1): 1-6.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗病毒的临床药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(2): 185-191.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱免疫促进作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 579-585.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对呼吸系统疾病的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(7): 1105-1109.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱抗炎和免疫抑制药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(5): 737-743.
- [6] 王平全, 陆国红, 陈曙霞, 等. 苦参碱的人体药代动力学 [J]. 药学报, 1994, 29(5): 326-329.
- [7] 张瑞雯, 徐红蓉, 胡朝英, 等. 苦参碱胶丸在健康人体内的药动学 [J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(1): 29-33.
- [8] 郑小林, 刘洪英. 苦参碱遥控释药胶囊近端小肠定点释放的药代动力学研究 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(6): 529-532.
- [9] 王素军, 杨本坤, 林 泉, 等. 液相-串联质谱法研究氧化苦参碱在食蟹猴体内的代谢 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(20): 1659-1663.
- [10] 王素军, 王广基, 李晓天, 等. LC-MS 法测定 Beagle 犬血浆中苦参碱及其药代动力学 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(12): 1361-1364.
- [11] 刘晓红. 氧化苦参碱生物药剂学与药物动力学基础研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [12] 钱 方, 邵元福, 马玉杰, 等. 苦参碱胶囊的药代动力学

- 及生物利用度[J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(5): 333-334.
- [13] 李 晏, 曹尉尉, 杨延莉, 等. 苦参碱缓释片、胶囊、注射液的药代动力学及生物利用度比较研究[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26(6): 681-683.
- [14] 刘梦英. 苦参碱结肠缓释微丸的制备及其比格犬体内的药动学研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2014.
- [15] 庞志功, 王宝琪, 王 翔. 口服苦参碱的药代动力学研究[J]. 西安医科大学学报, 1998, 19(2): 201-203.
- [16] 杨 云, 王宝琪, 庞志功. 苦参水煎液在家兔体内的药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 1997, 14(6): 14-15.
- [17] 吴永江, 陈建军, 程翼宇. 液-质联用研究槐定碱、槐果碱和苦参碱在兔体内的药代动力学[J]. 分析化学, 2005, 33(11): 1627-1630.
- [18] 刘晓东, 袁惠南, 黄圣凯. 苦参碱在兔体内的药代动力学[J]. 南京药学院学报, 1986, 17(4): 309-310.
- [19] 罗学娅, 夏炳南. 苦参碱的代谢动力学研究[J]. 贵阳医学院学报, 1991, 16(2): 180-183.
- [20] 祝经平, 邓大明, 何明换, 等. 苦参碱的动物药代动力学研究[J]. 中成药, 1992, 14(6): 7-8.
- [21] 魏 红, 李中文, 王 倩, 等. 苦参碱乳膏剂的动物药动学及生物利用度研究[J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(3): 183-185.
- [22] 冯晓杰, 王明霞, 冯章英, 等. LC-MS/MS 研究不同给药途径苦参碱注射液在大鼠体内的药动学[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(4): 303-307.
- [23] 祝经平, 幸顺妹, 马竹卿. 苦参碱大鼠灌胃的生物利用度[J]. 中成药, 1998, 20(2): 2-4.
- [24] 鞠爱霞, 金铁奇, 李秋红, 等. 不同剂量苦参碱给药后的药动学及其在唾液中的分布[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 18(5): 265-268.
- [25] 何治芬. 苦参碱经皮给药系统及其大鼠体内不同部位的药动学研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2015.
- [26] 刘青旺. 苦参碱磺酸钠与苦参碱药动学比较研究[D]. 重庆: 西南大学, 2011.
- [27] 赵晨光, 廖丹丹, 何小燕, 等. 苦参碱肌肉注射给药在大鼠体内的药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(10): 1315-1318.
- [28] 王平全, 陈曙霞, 李 丹, 等. 苦参碱在大鼠体内的药物动力学[J]. 上海第二医科大学学报, 1996, 16(4): 250-252.
- [29] 漆林艳, 黄 亮, 杨宝春, 等. 甘草甜素对大鼠体内苦参碱药动学的影响[J]. 中国药房, 2012, 23(11): 985-986.
- [30] 魏 红, 张 振, 牛晓方. 苦参碱微乳经皮给药在小鼠体内的药动学及组织分布研究[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(24): 1939-1943.
- [31] 王晓红, 黄圣凯. 苦参碱及氧化苦参碱的药代动力学与药效动力学[J]. 药理学学报, 1992, 27(8): 572-576.
- [32] 刘 冰, 吕 佳. HPLC 测定苦参碱平衡溶解度和表观油水分配系数[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 43-45.
- [33] 杨建宏, 王 莉, 王 彤. 苦参碱平衡溶解度及表观油水分配系数测定[J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(5): 498-499.
- [34] 刘晓东, 黄圣凯, 袁惠南. 苦参碱类似物的油-水分配系数与药代动力学的[J]. 中国药科大学学报, 1987, 18(3): 216-218.
- [35] 张 蕾, 冯志强, 陈孝健, 等. 苦参总生物碱及其单体在Caco-2细胞模型的吸收特征研究[J]. 中草药, 2012, 43(12): 2463-2467.
- [36] 张 海, 张 雯, 孙峰峰, 等. 苦参中3种生物碱成分在Caco-2细胞中的吸收特性及在大鼠肝微粒体中的代谢速率[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(11): 1167-1172.
- [37] 马小花, 魏玉辉, 王 丹, 等. 苦参碱大鼠吸收动力学研究[J]. 中成药, 2011, 33(10): 1695-1699.
- [38] 何盛江, 栾立标. 翻转肠囊法研究吸收促进剂对小鼠吸收苦参碱的作用[J]. 药学进展, 2004, 28(3): 126-128.
- [39] 阮婧华, 曹佩雪, 杨付梅, 等. 两种苦参碱自纳米乳化制剂大鼠在体三重单向肠淋巴通道转运研究[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(3): 204-209.
- [40] 董玲娜. (氧化)苦参碱与去甲乌药碱药代动力学特征与代谢机理[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [41] 唐意红, 张素霞, 鲁 彦, 等. 苦参碱与人血浆蛋白结合率的分析测定[J]. 上海应用技术学院学报: 自然科学版, 2014, 14(1): 17-19, 32.
- [42] 杨美玲, 崔东亚, 王丽雪, 等. 苦参碱与人血清白蛋白和牛血清白蛋白相互作用的光谱学研究[J]. 湖北农业科学, 2018, 57(11): 96-99, 145.
- [43] 冯 超, 孙晓敏, 冯 芳, 等. LC-ESI-MS 测定苦参碱及其在HepG2细胞模型中的摄取特性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 89-93.
- [44] 刘继平, 黄 鑫, 薛 梅, 等. 复方苦参碱注射液中4种生物碱在大鼠体内组织分布研究[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 74-78.
- [45] 吕 慧, 苏婷婷, 张雅楠, 等. 苦参碱自微乳在大鼠体内药动学及组织分布[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 29-32.
- [46] 李艳辉, 李 媛, 鲍美华, 等. 苦参碱纳米粒在小鼠体内组织分布和药动学研究[J]. 长沙医学院学报, 2013, 11(3): 36-40, 12.
- [47] 张方宇, 何 松. 乳糖脂修饰苦参碱脂质体的肝靶向性和体外抑瘤作用研究[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(6): 747-751.
- [48] 吕建华, 魏 红, 张 振, 等. 苦参碱微乳经皮给药在小鼠体内分布及对兔耳增生性瘢痕预防作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(3): 572-575.
- [49] 马志卿, 豆敏详, 姚 满, 等. 苦参碱的水解动态及其在自然水体中的降解特性[J]. 农药学学报, 2017, 19(3): 347-354.
- [50] 刘继平, 黄 鑫, 薛 梅, 等. 复方苦参注射液大鼠胆汁、尿液排泄研究[J]. 中国新药与临床药理, 2011, 22(4): 424-428.
- [51] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱对呼吸系统患者临床治疗药理作用研究进展[J]. 抗感染药学, 2019, 16(9): 1473-1477, 1491.
- [52] 杨明炜, 陈 锋, 朱定俊, 等. 苦参碱氯化钠注射液治疗40例新型冠状病毒肺炎的临床疗效分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2221-2231.