

吴茱萸碱-姜黄素纳米粒药动学研究

余忠妹¹, 雷婷婷², 张景勍¹, 黄钰茹¹, 赵 华^{1*}

1. 重庆医科大学药学院 重庆药物高校工程研究中心, 重庆 400016

2. 重庆护理职业学院, 重庆 402763

摘要: 目的 考察吴茱萸碱-姜黄素纳米粒 (evodiamine-curcumin nanoparticles, ECNP) 在大鼠体内的药动学特征, 探讨姜黄素 (CUR) 对吴茱萸碱 (EVO) 生物利用度的影响。方法 采用溶剂挥发法制备 ECNP, 大鼠分别 ig 给予 ECNP、吴茱萸碱姜黄素混合物 (MEC)、EVO 后, 在不同时间点于眼底静脉采血, 采用 HPLC 法测定血浆中 EVO 的质量浓度。结果 ECNP、MEC 和游离 EVO 组 EVO 的 AUC_{0-t} 分别为 $(3\ 197.74 \pm 81.64)$ 、 $(1\ 387.73 \pm 39.42)$ 、 (928.08 ± 54.84) $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 。其中, MEC 组的 AUC_{0-t} 为游离 EVO 组的 1.50 倍; ECNP 组的 AUC_{0-t} 分别为游离 EVO 组和 MEC 组的 3.45 倍和 2.30 倍。结论 CUR 与 EVO 配伍能促进 EVO 的口服吸收, 制备成纳米粒制剂后进一步提高 EVO 在大鼠体内的口服生物利用度。

关键词: 吴茱萸碱; 姜黄素; 纳米粒; 药动学; 生物利用度

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)14-2902-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.016

Pharmacokinetics study on evodiamine-curcumin nanoparticles

YU Zhong-shu¹, LEI Ting-ting², ZHANG Jing-qing¹, HUANG Yu-ru¹, ZHAO Hua¹

1. Chongqing Research Center for Pharmaceutical Engineering, College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

2. Chongqing Nursing Vocational College, Chongqing 402763, China

Abstract: Objective To investigate the *in vivo* pharmacokinetic characteristics of evodiamine-curcumin nanoparticles (ECNP), and to discuss the influence of curcumin (CUR) to the bioavailability of evodiamine (EVO). **Methods** ECNP were prepared by solvent evaporation method. Rats were orally given ECNP. After administration, blood samples were collected from the retinal venous plexus of SD rats at different time points. And the blood concentration of EVO was determined by HPLC. **Results** The AUC_{0-t} of ECNP, mixture of evodiamine and curcumin (MEC) and free EVO were $(3\ 197.74 \pm 81.64)$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, $(1\ 387.73 \pm 39.42)$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, and (928.08 ± 54.84) $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, respectively. The AUC_{0-t} of MEC was 1.50 times as free EVO. The AUC_{0-t} of ECNP was 3.45 and 2.30 times as EVO and MEC, respectively. **Conclusion** The absorption of EVO in rats was promoted with CUR, and nanoparticles can further improve the oral bioavailability of EVO in rats.

Key words: evodiamine; curcumin; nanoparticle; pharmacokinetics; bioavailability

吴茱萸碱 (evodiamine, EVO) 是从吴茱萸成熟果实中提取的一种色胺吡啶类生物碱^[1]。大量研究表明 EVO 具有广泛的药理活性, 如抗肿瘤、降血压、镇痛、抗炎、减肥等^[2-5]。姜黄素 (curcumin, CUR) 是从姜黄的根茎中提取的一种具有酸性的酚类色素, CUR 具有抑制肿瘤细胞增殖与生长、诱导肿瘤细胞凋亡、延长肿瘤细胞周期、促进肿瘤细胞死亡的作用^[6-8]。CUR 还具有抗炎、抗氧化、降低血胆固醇等一系列药理作

用。EVO 与 CUR 虽对多种肿瘤具有抑制作用, 但它们均存在相同缺陷, 如水溶性差、生物半衰期短、口服生物利用度低等^[9-10], 限制了二者在临床上的应用。

包合物是指药物分子 (客分子) 的部分或全部包裹在另一具有特定空穴结构的包合材料 (主分子) 空穴内而形成的特殊的复合物, 可以将客分子如某些药物包容在内形成分子包衣^[11]。目前, 羟丙基- β -环糊精 (hydroxypropyl- β -cyclodextrin, HPCD) 是一种广泛用

收稿日期: 2016-11-08

基金项目: 重庆市科委资助项目 (csct2015jcyjBX0027)

作者简介: 余忠妹 (1991—), 女, 在读硕士, 研究方向为药物分析。E-mail: 792916952@qq.com

*通信作者 赵 华 (1965—), 女, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为体内药物分析及其代谢。Tel: 13399884821 E-mail: zhaohua.cq@sohu.com

于药物制剂研究的低毒、安全的药用辅料,它能提高药物在水中的溶解度、增加药物的稳定性、促进口服药物的吸收、提高药物的口服生物利用度^[12-15]。磷脂是生物膜的主要成分,广泛用作药物载体,能使药物顺利通过细胞膜,促进药物在胃肠道的吸收,提高药物生物利用度^[16-17]。研究表明,多个药物载体组合后所形成的新载体可能同时具备了单个载体的优点^[18]。本课题组将 EVO 和 CUR 制备成吴茱萸碱-姜黄素纳米粒 (evodiamine- curcumin nanoparticles, ECNP), 研究 ECNP 口服给药后 EVO 在大鼠体内药动学特征,为药剂型研究设计提供一定的理论基础。

1 材料

1.1 药品

EVO (质量分数>99%, 武汉远成科技发展有限公司, 批号 20150302); CUR (质量分数>99%, 西安帅诺生物科技有限公司, 批号 20150927)。

1.2 试剂

大豆磷脂 (Lipoid S 75, PC, 上海利宝德生物技术有限公司); HPCD (江苏泰兴新鑫医药辅料有限公司); 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na, 国药集团化学试剂有限公司); 无水乙醇 (重庆川东化学集团有限公司); 甲醇 (色谱纯, 美国天地有限公司); 甲酸 (色谱级, 成都市科龙化工试剂厂); 超纯水 (美国 Millipore 公司); 其他试剂均为分析纯。

1.3 仪器

岛津 LC-20A 型液相色谱仪 (日本岛津公司); ODS2 C₁₈ 色谱柱 (大连依利特分析仪器有限公司); KJ0-4282 C₁₈ 保护柱 (菲罗门科学仪器有限公司); G-16 医用离心机 (北京白洋医疗器械有限公司); FA1004A 电子天平 (上海精天电子仪器有限公司); DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限公司); QL-901 旋涡混合器 (海门其林贝尔仪器公司); RE-52AA 型旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); DZF-6020 型真空干燥箱 (上海博迅实业有限公司医疗设备厂); Milli-Q Biocel A-10 超纯水制备系统 (美国 Millipore 公司)。

1.4 实验动物

清洁级 SD 大鼠 18 只, 体质量 (250±20) g, 由重庆医科大学实验动物中心提供, 许可证号 CQLA-2012-1003。

2 方法与结果

2.1 ECNP 的制备

称取适量 EVO、CUR、PC 及 HPCD (质量比

EVO 与 CUR 为 0.7~8.2 份、PC1.2~52.6 份、HPCD 3.3~63.3 份), 加入无水乙醇, 超声溶解后, 50 ℃ 水浴中避光搅拌, 反应一定时间后, 减压 40 ℃ 旋转蒸发得干乙醇, 即得 ECNP^[19]。制得 ECNP 的平均粒径为 203.7 nm, Zeta 电位为-24.97 mV。

2.2 EVO、吴茱萸碱姜黄素混合物 (MEC) 和 ECNP 混悬液制备

2.2.1 EVO 混悬液的制备 称取适量 EVO, 置于 25 mL 量瓶中, 加入少量 0.5% CMC-Na 水溶液, 超声混匀后, 定容至刻度。

2.2.2 MEC 混悬液的制备 分别称取 EVO 175 mg、CUR 87.5 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 加入少量 0.5% CMC-Na 水溶液, 超声混匀后, 定容至刻度。

2.2.3 ECNP 混悬液的制备 称取适量 ECNP, 置于 25 mL 量瓶中, 加入少量 0.5% CMC-Na 水溶液, 超声混匀后, 定容至刻度。

2.3 EVO、CUR 对照品储备液的制备

取 EVO 对照品 10 mg, 置于 100 mL 量瓶中, 定容, 得 EVO 储备液。取适量储备液配制成质量浓度为 8、16、30、60、100、200、400、800、1 200 ng/mL 的 EVO 系列对照品溶液, 置于 4 ℃ 冰箱中, 备用。

称取 CUR 10 mg, 置于 100 mL 量瓶中, 定容, 得 CUR 储备液。取适量储备液配制成质量浓度为 12、20、40、100、200、400、800、1 200、1 600 ng/mL 的 CUR 系列对照品溶液, 置于 4 ℃ 冰箱中, 备用。

2.4 血浆样品的处理

取血浆样品 100 μL, 加入 500 μL 甲醇, 涡旋 3 min 后, 8 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液, 氮气挥去甲醇, 150 μL 甲醇复溶, 12 000 r/min 离心 5 min, 取上清液进样检测。

2.5 色谱条件

色谱柱为依利特 Hypersil ODS2 C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 保护柱为菲罗门 KJ0-4282 C₁₈ 保护柱; 流动相为甲醇-0.1%甲酸水溶液 (66:34); 体积流量 1 mL/min; EVO 检测波长 225 nm; CUR 检测波长 425 nm; 进样体积 100 μL。

2.6 方法学考察

2.6.1 专属性 空白血浆、空白血浆+EVO+CUR 对照品、血浆样品, 分别按“2.4”项下方法处理, 在“2.5”项色谱条件下进行分析, 记录色谱图。结果见图 1, 可知血浆中杂质或内源性物质均不干扰测定, 该分析方法专属性强。

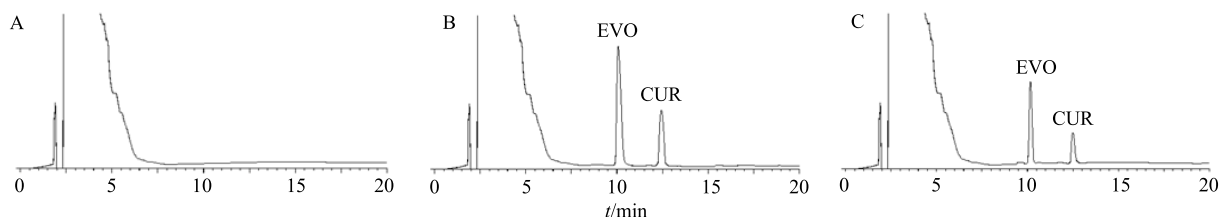


图1 空白血浆 (A)、空白血浆+EVO+CUR (B) 和血浆样品 (C) HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of blank plasma (A), blank plasma + EVO + CUR (B), and plasma sample (C)

2.6.2 标准曲线、检测限及定量限 取空白血浆 100 μL ，分别加入适量 EVO 的系列对照品溶液。配制质量浓度为 4、8、15、30、50、100、200、400、600 ng/mL 的 EVO 系列血浆样品，按“2.4”项下方法处理，在“2.5”项色谱条件下测定样品中的 EVO。以 EVO 峰面积 (A) 对 EVO 质量浓度 (C) 进行线性回归，得到 EVO 线性回归方程： $A=185.88C+41.794$ ， $r=0.9999$ ，EVO 在 4~600 ng/mL 内呈良好的线性关系，检测限为 1 ng/mL ，定量限为 4 ng/mL 。

2.6.3 精密度试验 取空白血浆 100 μL ，加入 EVO 对照品溶液，配制成低、中、高 3 种不同质量浓度 (4、60、500 ng/mL) 的质控血浆样品各 5 份，按“2.4”项下方法处理，在“2.5”项色谱条件下进样分析。分别在同一日连续测定考察日内精密度，连续测定 3 d，考察日间精密度。结果低、中、高 3 种不同质量浓度 (4、60、500 ng/mL) 的日内精密度 RSD 分别为 1.25%、1.92%、0.43%；日间精密度 RSD 分别为 3.49%、2.92%、0.70%。实验结果表明精密度好，符合方法学要求。

2.6.4 提取回收率和方法回收率 取空白血浆 100 μL ，加入 EVO 对照品溶液，配制成低、中、高质量浓度 (4、60、500 ng/mL) 的质控血浆样品各 5 份，按“2.4”项下方法处理，在“2.5”项色谱条件下进样分析，记录峰面积，计算各质量浓度的平均峰面积 (A_T)。配制相同质量浓度的对照品溶液直接进样，计算平均峰面积 (A_S)。由 A_T/A_S 的值，计算提取回收率。另取空白血浆 100 μL ，加入 EVO 对照品溶液，分别配制成低、中、高质量浓度 (4、60、500 ng/mL) 的质控血浆样品各 5 份，按“2.4”项下方法处理，在“2.5”项色谱条件下进样分析，记录峰面积，通过标准曲线计算低、中、高 3 个质量浓度的质控血浆样品的实际 EVO 质量浓度，以实际测得的质量浓度与理论质量浓度的比值，考察

方法回收率。结果 4、60、500 ng/mL 的标准血浆样品的提取回收率分别为 83.0%、86.2%、90.2%；方法回收率分别为 100%、102%、102%，符合方法学要求。

2.6.5 稳定性试验 取空白血浆 100 μL ，加入 EVO 对照品配制成质量浓度为 60 ng/mL 的质控血浆样品 5 份，分别考察在室温放置 8 h、1 d、3 d 及 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻放置 7、14、30 d，按“2.4”项下方法处理，在“2.5”项色谱条件下进样分析，记录峰面积，计算 RSD。在室温放置和 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻放置后，RSD 值分别是 1.37%、1.71%，表明血浆样品在室温下放置 3 d 和 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存 30 d 均较稳定。

2.7 给药方案及样品采集

雄性 SD 大鼠 18 只，随机分为 3 组，禁食 12 h 后，分别 ig 给药 (给药量以 EVO 计 100 mg/kg ^[20])，第 1 组给予 EVO 混悬液，第 2 组给予 MEC 混悬液，第 3 组给予 ECNP 混悬液。各组于给药后 5、10、15、30、45 min 和 1、2、5、8、12、24、48、72 h，从大鼠眼底取血，将血液样品置于肝素浸润的离心管中，6 000 r/min 离心 10 min。

2.8 药动学及生物等效性研究

将“2.7”项血浆样品取上层血浆，按“2.4”项下方法处理，在“2.5”项下色谱条件进行分析，记录峰面积，计算各时间点的血药浓度。使用 DAS2.1.1 软件将 AUC_{0-t} 、 C_{max} 经对数转化后进行 $[1-2\alpha]$ 90%置信区间及单侧 t 检验考察。

2.8.1 血药浓度和药动学参数 以血药浓度为纵坐标，时间为横坐标作图，得到血药浓度-时间曲线。大鼠 ig EVO、MEC、ECNP 混悬液后 EVO 的平均血药浓度-时间曲线见图 2。药动学数据采用 DAS2.1.1 软件对所得实验数据进行非房室模型 (统计矩) 拟合，EVO、MEC、ECNP 组 EVO 的主要药动学参数见表 1。可以看出，ECNP、MEC、EVO 组的 EVO 的 AUC_{0-t} 分别为 (3 197.74 $\pm$ 81.64)、

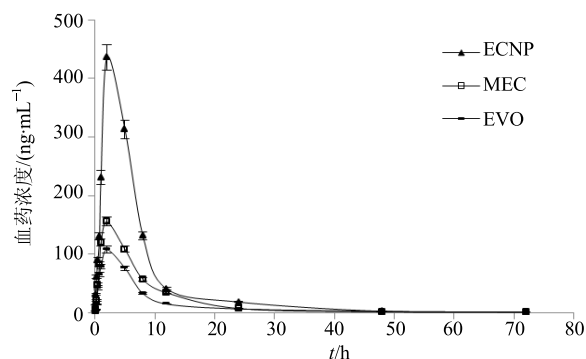


图 2 大鼠 ig ECNP、MEC、EVO 混悬液后 EVO 的药-时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Pharmacokinetic profiles of EVO in plasma of rats administered with ECNP, MEC and EVO ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表 1 大鼠给予 ECNP、MEC、EVO 后 EVO 非室模型的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Main pharmacokinetic data of EVO in rat plasma after oral administration of ECNP, MEC, and EVO with non-model analysis ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	单位	ECNP	MEC	EVO
AUC_{0-t}	$\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	$3\,197.74 \pm 81.64$	$1\,387.73 \pm 39.42$	928.08 ± 54.84
$AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	$3\,212.31 \pm 88.40$	$1\,389.61 \pm 39.61$	945.99 ± 48.92
MRT_{0-t}	h	7.95 ± 0.21	9.16 ± 0.39	10.76 ± 0.85
$MRT_{0-\infty}$	h	8.31 ± 0.49	9.26 ± 0.42	12.38 ± 2.46
$C_{\max}$	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	436.21 ± 17.53	155.35 ± 4.92	107.58 ± 6.58
$t_{\max}$	h	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00
$t_{1/2}$	h	10.71 ± 1.78	7.68 ± 0.44	13.72 ± 3.53
CL	$\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	31.15 ± 0.87	72.01 ± 2.05	105.94 ± 5.44

3 讨论

本实验采用 HPLC 法测定血浆中 EVO 的质量浓度,操作简单、灵敏度好、方法可靠,血样中内源性杂质对测定无干扰。由于 EVO 与 CUR 的检测波长不同,EVO 检测波长为 225 nm,CUR 检测波长是 425 nm,在波长为 225 nm 时,CUR 的出峰位置有响应,而在 425 nm 波长下检测时,EVO 的出峰位置没有响应,要确保二者在同一条件下被检测出来且能有效分离,互不干扰。通过对流动相的选择及比例的调整,最后确定在甲醇-0.1%甲酸水溶液(66:34)流动相条件下能满足本实验的要求。

有研究表明^[21]中药联合放化疗治疗,不但可以减轻放化疗的带来的毒副作用,增加放化疗的抗肿瘤作用。文献报道^[22]将 EVO 与紫杉醇联合用药后,使得紫杉醇的用量减少,且提高了其对胃癌细胞 SGC-7901 诱导凋亡的效果,因为二者具有协同作用,从而更有效的诱导肿瘤细胞凋亡。EVO 与去甲

($1\,387.73 \pm 39.42$)、(928.08 ± 54.84) $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{L}$ 。其中,MEC 组的 AUC_{0-t} 为游离 EVO 的 1.50 倍;ECNP 组的 AUC_{0-t} 分别是游离 EVO 组和 MEC 组 AUC_{0-t} 的 3.45 倍和 2.30 倍。说明 CUR 能促进 EVO 的口服吸收,制成纳米粒制剂后吸收更好,口服生物利用度更高。

2.8.2 生物等效性评价 ECNP 组的 AUC_{0-t} 经对数转换后 $[1-2\alpha]$ 90%置信区间分别为 115.1%~128.2%,不在等效标准 80%~125%内;ECNP 的 $C_{\max}$ 对数转换后 $[1-2\alpha]$ 90%置信区间为 128.8%~147.1%,不在等效标准 70%~143%内,说明 ECNP 与 EVO 不具有生物等效性。

斑蝥素联合用药后,抑制肝癌 HepG2 的增殖效果明显比二者单独使用的更好^[23]。

本实验主要考察,将 EVO 和 CUR 配伍及配伍后制成纳米粒,通过口服给药在 SD 大鼠体内的药动学特征。由药动学参数计算得出,将 EVO 和 CUR 配伍后的相对生物利用度为 150%,ECNP 的相对生物利用度为 345%,结果表明将 EVO 与 CUR 配伍后生物利用度有所提高,CUR 能促进 EVO 的口服吸收,制备成 ECNP 后 EVO 的生物利用度提高得更显著。EVO 与 CUR 都具有抗肿瘤作用^[24-25],将二者配伍制成制剂,该多药物递送系统使得有充足的药物能够到达肿瘤部位,以达到联合治疗的协同作用及改善抗肿瘤活性。为 EVO 和 CUR 配伍研究提供一定的基础依据。

参考文献

[1] 杨志欣,孟永海,王秋红,等. 吴茱萸药理作用及其物

- 质基础研究概况 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(11): 2415-2417.
- [2] 张秋方, 杨奕樱. 吴茱萸碱药理作用的研究近况 [J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(1): 36-38.
- [3] 张志仙, 蒋美玲, 王欣慧, 等. 吴茱萸碱的药理学研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(21): 4189-4195.
- [4] Wu W S, Chien C C, Chen Y C, *et al.* Protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase-mediated Bcl-2 protein phosphorylation contributes to evodiamine-induced apoptosis of human renal cell carcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160484.
- [5] Yu H, Jin H, Gong W, *et al.* Pharmacological actions of multi-target-directed evodiamine [J]. *Molecules*, 2013, 18(2): 1826-1843.
- [6] Zhou M, Fan C, Tian N. Effects of curcumin on the gene expression profile of L-02 cells [J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(4): 519-526.
- [7] Shiri S, Alizadeh A M, Baradaran B, *et al.* Dendrosomal curcumin suppresses metastatic breast cancer in mice by changing m1/m2 macrophage balance in the tumor microenvironment [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(9): 3917-3922.
- [8] Vallianou N G, Evangelopoulos A, Schizas N, *et al.* Potential anticancer properties and mechanisms of action of curcumin [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(2): 645-665.
- [9] Lao C D, Ruffin M T, Normolle D, *et al.* Dose escalation of acurcuminoid formulation [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2006, 6(4): 10-17.
- [10] Zou L, Chen F, Bao J, *et al.* Preparation, characterization, and anticancer efficacy of evodiamine-loaded PLGA nanoparticles [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(3): 908-916.
- [11] Valle E M M D. Cyclodextrin their uses: A review [J]. *Proc Biochem*, 2004, 39(9): 1033-1046.
- [12] 罗见春, 胡雪原, 吴建勇, 等. 姜黄素羟丙基- β -环糊精磷脂复合物在大鼠体内药代动力学研究 [J]. 中草药, 2015, 38(3): 572-575.
- [13] 曾倩, 纪晖, 唐慧慧, 等. 白杨素-羟丙基- β -环糊精包合物的制备与表征 [J]. 药学实践杂志, 2014, 32(6): 456-459.
- [14] Nair A B, Attimarad M, Al-Dhubiab B E, *et al.* Enhanced oral bioavailability of acyclovir by inclusion complex using hydroxypropyl- β -cyclodextrin [J]. *Drug Deliv*, 2014, 21(7): 540-547.
- [15] Zhou S, Sha H, Ke X, *et al.* Combination drug release of smart cyclodextrin-gated mesoporous silica nanovehicles [J]. *Chem Commun*, 2015, 51(33): 7203-7206.
- [16] Jena S K, Singh C, Dora C P, *et al.* Development of tamoxifen-phospholipid complex: novel approach for improving solubility and bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 2014, 473(1/2): 1-9.
- [17] 陈静, 张景勃, 何丹, 等. 环维黄杨星 D 磷脂复合物药代动力学评价 [J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(1): 17-21.
- [18] 唐勤, 顾勇, 李纳, 等. 姜黄素磷脂复合物壳聚糖微球在大鼠体内药动学研究 [J]. 中草药, 2013, 44(13): 1939-1943.
- [19] 雷婷婷, 张景勃, 陈静, 等. 吴茱萸碱新型纳米乳在大鼠体内的药代动力学及生物等效性 [J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(10): 1256-1260.
- [20] Hu J, Chen D, Jiang R, *et al.* Improved absorption and in vivo kinetic characteristics of nanoemulsions containing evodiamine-phospholipid nanocomplex [J]. *Int J Nanomed*, 2014, 9(1): 4411-4420.
- [21] 刘利琼. 吴茱萸碱联合常用化疗药物奥沙利铂等对消化道肿瘤细胞的作用及机制探讨 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [22] 张元新, 葛雅琨. 吴茱萸碱与紫杉醇协同抑制胃癌细胞 SGC-7901 的研究 [J]. 吉林农业大学学报, 2014, 36(3): 314-318.
- [23] 刘裕民, 张景勃, 游智梅, 等. 去甲斑蝥素和吴茱萸碱联合处理对 HepG2 人肝癌细胞生长的抑制作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(8): 824-828.
- [24] 李晓朋, 冯子强, 石雪萍, 等. 吴茱萸碱逆转 K562/Adr 细胞多药耐药的实验研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2123-2129.
- [25] 袁龙, 陈益, 刘泽洪, 等. 吴茱萸碱抑制 HDAC6 促进人白血病 K562 细胞周期阻滞和凋亡的机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 3044-3050.