

## 白芷中 10 种呋喃型香豆素对长春新碱肠道转运的影响

管雪静<sup>1</sup>, 余世平<sup>2</sup>, 廖正根<sup>1</sup>, 朱卫丰<sup>1</sup>, 赵国巍<sup>1</sup>, 罗云<sup>1</sup>, 梁新丽<sup>1\*</sup>

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004
2. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

**摘要:** 目的 研究白芷中 10 种呋喃型香豆素成分: 氧化前胡素、佛手柑内酯、珊瑚菜素、欧前胡素、异欧前胡素、白当归脑、异补骨脂素、东莨菪内酯、伞形花内酯、白当归素对长春新碱吸收转运的影响。方法 采用人源结肠癌细胞系 Caco-2 细胞单层模型, 以长春新碱透过 Caco-2 细胞单层的表观渗透系数 ( $P_{app}$ ) 为指标, 分别考察白芷中 10 种呋喃型香豆素类成分对长春新碱透过 Caco-2 细胞单层的影响。结果 10 种香豆素类化合物对长春新碱转运的影响不同, 氧化前胡素、异欧前胡素、欧前胡素能促进长春新碱透过 Caco-2 细胞单层转运 ( $P < 0.05$ ); 佛手柑内酯、白当归脑、异补骨脂素、伞形花内酯、白当归素对长春新碱透过 Caco-2 细胞单层转运有抑制作用 ( $P < 0.01$ ); 珊瑚菜素、东莨菪内酯对长春新碱透过 Caco-2 细胞单层转运无明显影响。结论 不同种类呋喃型香豆素类化合物对长春新碱的肠道转运的影响不同, 虽然均是呋喃型香豆素, 对药物的转运可表现为完全相反的作用, 可能与呋喃型香豆素类的结构以及其连接的官能团有关。

**关键词:** 白芷; 呋喃型香豆素; 长春新碱; Caco-2 单层细胞; 转运

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)14-2117-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.14.017

## Effects of 10 furanocoumarins in *Angelica dahurica* on intestinal transport of vincristine

GUAN Xue-jing<sup>1</sup>, YU Shi-ping<sup>2</sup>, LIAO Zheng-gen<sup>1</sup>, ZHU Wei-feng<sup>1</sup>, ZHAO Guo-wei<sup>1</sup>, LUO Yun<sup>1</sup>, LIANG Xin-li<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

**Abstract: Objective** To study the effects of 10 kinds of furanocoumarins in *Angelica dahurica* (oxypeucedanin, isoimperatorin, phellopyerin, isoimperatorin, imperatorin, byakangelicol, angelicin, scopoletin, umbelliferone, and byakangelicine) on the intestinal absorption and transportation of vincristine. **Methods** The apparent permeability coefficient ( $P_{app}$ ) of vincristin was used as evaluated parameter, and Caco-2 (human colon cancer cell lines) cell monolayer was used as intestinal epithelial cell model to study the effects of 10 furanocoumarins on transportation of vincristine in Caco-2 cell monolayer. **Results** There were different effects of the 10 furanocoumarins on transportation of vincristine. Oxypeucedanin, isoimperatorin, and imperatorin could improve the transport of vincristine in Caco-2 cell monolayer ( $P < 0.05$ ), while isoimperatorin, byakangelicol, angelicin, umbelliferone, and byakangelicine could inhibit the transport of vincristine in Caco-2 cell monolayer ( $P < 0.01$ ). However, phellopyerin and scopoletin have no effects on the transport of vincristine on Caco-2 cell. **Conclusion** Different kinds of furanocoumarins have different effects on intestinal transport of vincristine, which may be related to the structure of furocoumarins and the functional group about their connection.

**Key words:** *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. ex Franch. et Sav; furanocoumarin; vincristine; Caco-2 monolayer cell; transport

长春花 *Catharanthus roseus* (L.) G. Don 为夹竹桃科长春花属中的一种重要的药用植物, 迄今已从中分离出 70 多种生物碱。其中以长春碱 (vinblastine) 和长春新碱 (vincristine) 最具有药用

价值<sup>[1-3]</sup>。长春新碱通过作用于肿瘤细胞微管蛋白而干扰肿瘤细胞代谢, 临床应用较为广泛, 主要用于治疗急性淋巴细胞白血病、何杰金氏病, 对淋巴瘤、乳腺癌、网状细胞肉瘤和肝癌也有疗效。其硫

收稿日期: 2014-12-07

基金项目: 国家青年自然科学基金项目 (81303237); 江西省卫生厅项目 (2012A030); 江西省青年自然科学基金项目 (20114BAB215040); “赣鄱英才 555” 工程领导人才培养计划 (赣财教指[2013]296 号)

\*通信作者 梁新丽 Tel: (0791)87119190 Fax: (0791)87118658 E-mail: palm7@163.com

酸盐即硫酸长春新碱 (vineristine sulfate) 在抗击癌症方面有显著疗效, 广泛用于临床 30 余年, 迄今仍是主要的抗肿瘤药物之一。香豆素类化合物是一类重要的天然产物, 其抗病毒、抗肿瘤、抗凝血、止血、平喘、保护血管和抗骨质疏松等生物活性较强<sup>[4]</sup>。本课题组前期研究结果表明白芷香豆素与药物配伍, 可促进其他药物的肠道转运<sup>[5-7]</sup>。本实验以长春新碱为模型药物, 研究白芷中 10 种呋喃型香豆素类成分氧化前胡素、佛手柑内酯、珊瑚菜素、欧前胡素、异欧前胡素、白当归脑、异补骨脂素、东莨菪内酯、伞形花内酯、白当归素对长春新碱吸收的影响, 为药物相互作用研究及临床合理用药提供参考。

Caco-2 细胞系来源于人类结肠癌细胞, 在常规的细胞培养条件下, 可自发分化成紧密连接, 肠细胞样的细胞, 为目前常用的模型之一<sup>[8]</sup>。本实验采用 Caco-2 细胞单层模型, 考察 10 种呋喃型香豆素类化合物对长春新碱肠道转运的影响。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Forma3111 二氧化碳培养箱 (Thermo 公司); HHS 型电热恒温水浴锅 (上海博讯实业有限公司); TS100-F 倒置显微镜 (Nikon 公司); TDZ4A-WS 低速台式离心机 (长沙湘仪离心机有限公司); 高速冷冻离心机 (德国, Sigma 公司); QYC-Z00 恒温摇床 (上海福玛实验设备有限公司); Millicell-ERS 电阻仪 (Millipore 公司, 美国); SW-CJ-2F 双人双面超净工作台 (苏州净化设备有限公司); 12 孔 Transwell 细胞培养板 (美国 Coring 公司); T5 细胞培养瓶 (美国 Coring 公司); Agilent 6410 triple quadrupole 液质联用系统, 配有 G1311A 四元泵、G1322A 真空脱气机、G1329A 自动进样器和 G1316A 柱温箱, 使用 MassHunter 软件控制及数据处理系统 (美国 Agilent 公司); 色谱柱为 Phenomenex Gemini C<sub>18</sub>-110A (250 mm×4.6 mm, 5 μm, 美国 Phenomenex 公司)。

### 1.2 细胞

Caco-2 细胞购自中国科学院上海细胞库。

### 1.3 药物与试剂

高糖型 DMEM 培养液 (Hyclone, 赛默飞世尔生物化学制品); 非必需氨基酸 (德国, Sigma 公司); 胎牛血清、0.25% EDTA-胰蛋白酶 (Gibco, 赛默飞世尔生物化学制品); 青霉素-链霉素、二甲基亚砜 (DMSO)、Hank's Balanced Salt Solution (HBSS)、

L-谷氨酰胺, 北京索来宝科技有限公司 (Solarbio)。氧化前胡素 (批号 100420), 上海融禾医药科技发展有限公司; 佛手柑内酯 (批号 10042131), 上海亿欣生物科技有限公司; 珊瑚菜素 (批号 121207), 成都植标化纯生物技术有限公司; 白当归脑 (批号 RFS-B-100610-05)、白当归素 (批号 RFS-B-100610-04), 成都瑞芬生物科技有限公司; 欧前胡素 (批号 110826-200712)、异欧前胡素 (批号 110827-200407)、异补骨脂素 (批号 0738-200108)、东莨菪内酯 (批号 110768-200504)、伞形花内酯 (批号 111739-200501), 中国食品药品检定研究院; 以上均为对照品, 质量分数≥98%。硫酸长春新碱 (广州环叶制药有限公司, 质量分数为 98.9%, 批号 21001)。

## 2 方法

### 2.1 MTT 法检测细胞毒性

将 10 种白芷呋喃型香豆素成分、硫酸长春新碱及 10 种白芷香豆素成分+硫酸长春新碱分别溶解于含 1% DMSO 的 Hank's 液中。将对数生长的 Caco-2 细胞以  $5 \times 10^4$ /孔接种于 96 孔培养板, 培养 24 h, 细胞贴壁后吸去培养基, 用 HBSS 液清洗 2 遍后, 分别加入不同质量浓度的 10 种白芷呋喃型香豆素及 10 种白芷香豆素+硫酸长春新碱, 每个质量浓度设 6 个复孔, 再培养 4 h, 吸去培养液, 每孔再加入 20 μL MTT (5 mg/mL) 溶液, 继续培养 4 h, 吸去 MTT 溶液, 加入 150 μL 的 DMSO 溶液, 在微型振荡器振荡 10 min。在酶标仪上于 490 nm 波长处测定吸光度 (A) 值。实验中另设不加细胞的空白组, 以及只加细胞不加任何药物的阴性组。计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{实验组}} - A_{\text{空白组}}) / (A_{\text{阴性组}} - A_{\text{空白组}})$$

### 2.2 Caco-2 细胞单层转运模型的建立

Caco-2 细胞培养在培养瓶中, 培养基为高糖型 DMEM 培养基, 其中含有 10% 胎牛血清、1% 非必需氨基酸、1% L-谷氨酰胺、100 U/mL 青霉素、100 μg/mL 链霉素, 置于 37 °C、含 5% CO<sub>2</sub> 供氧、相对湿度 90% 的环境下培养。当对数生长期的 Caco-2 细胞在培养瓶中生长融合至 85% 时, 弃去培养液, 用不含钙、镁离子的 HBSS 液清洗 3 次, 加 1 mL 0.25% EDTA-胰蛋白酶消化, 消化至细胞刚好缩回到圆球状, 随即加入 1 mL 培养基终止消化, 用弯管吹打培养瓶上的细胞, 直至全部吹下, 此时将液体转移至离心管中, 在低速离心机上 1 000 r/min 离

心 3 min, 弃去上清液, 加入一定量的新鲜培养基吹匀至分散的细胞悬浮液, 用细胞计数器计数, 调节细胞密度为  $8 \times 10^4/\text{mL}$ 。在 12 孔 Transwell 细胞培养板中刷状缘侧 (AP 侧) 接种 0.5 mL 细胞悬浮液, 基底侧 (BL 侧) 加入 1.5 mL 新鲜培养基, 接种后 24 h 更换培养基, 第 1 周隔天换液, 第 2 周起每天换液, 细胞持续培养 21 d 后即可进行相关转运实验。

### 2.3 10 种香豆素类化合物对长春新碱转运的影响

按照“2.2”项下的 Caco-2 细胞单层模型建立的方法, Caco-2 细胞培养 21 d 后, 测定 Transwell 细胞培养皿的跨膜电阻, 膜电阻值不小于  $500 \Omega \cdot \text{cm}^2$ 。在 Transwell 细胞培养皿的两侧培养液吸去后, 加入 HBSS 液清洗 2 遍, 然后孵化 30 min。孵化后, 吸去培养皿两侧的 HBSS 液, 在 AP 侧加入 0.5 mL 待测药物溶液, BL 侧加入 1.5 mL 的空白 HBSS 液, 放入细胞培养箱中继续培养 2 h, 2 h 后在 BL 侧取 0.5 mL, 以甲醇 (1:1) 稀释样品, 涡旋混匀,  $16\ 000 \text{ r/min}$  离心 20 min 以沉淀蛋白, 用于 HPLC 检测。

### 2.4 样品检测条件

**2.4.1 硫酸长春新碱色谱条件** 色谱柱为 Phenomenex Gemini C<sub>18</sub>-110A (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-10 mmol/L 乙酸铵 (90:10), 等度洗脱, 柱温 30 °C, 体积流量为 0.5 mL/min, 进样量为 10 μL。

**2.4.2 硫酸长春新碱质谱条件** ESI 离子源; 正离子离子化模式; 毛细管电压 4 000 V; 毛细管出口电压-130 V; 干燥温度 350 °C; 干燥气体积流量 10 L/min; 雾化温度 425 °C; 喷雾器压力 310.3 kPa (45.0 psi); 延迟时间 200 ms; 多反应监测模式 (MRM); 硫酸长春新碱定量离子  $m/z$  847.4。

### 2.5 数据处理

采用表观渗透系数 ( $P_{\text{app}}$ ) 表示药物的吸收情况。

$$P_{\text{app}} = (\Delta Q / \Delta t) / (A \times C_0)$$

$\Delta Q / \Delta t$  表示单位时间内药物的转运量 (μg/s),  $A$  为聚碳酸酯膜的表面积 ( $1.12 \text{ cm}^2$ ),  $C_0$  为化合物在供给室的初始给药质量浓度 (μg/mL)

采用 SPSS 11.5 软件进行统计分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析。

## 3 结果

### 3.1 MTT 细胞毒性结果

MTT 结果表明, 硫酸长春新碱 33.8~338.0 μg/mL、硫酸长春新碱 (244.1 μg/mL) + 氧化前胡素

(0.33~26.80 μg/mL)、硫酸长春新碱 (244.1 μg/mL) + 异欧前胡素 (1.235~12.350 μg/mL)、硫酸长春新碱 (244.1 μg/mL) + 欧前胡素 (0.183~12.150 μg/mL)、硫酸长春新碱 (244.1 μg/mL) + 佛手柑内酯 (1.18~11.80 μg/mL)、硫酸长春新碱 (275 μg/mL) + 白当归脑 (2.31~89.25 μg/mL)、硫酸长春新碱 (275 μg/mL) + 异补骨脂素 (2.86~28.60 μg/mL)、硫酸长春新碱 (275 μg/mL) + 伞形花内酯 (1.56~31.20 μg/mL)、硫酸长春新碱 (276 μg/mL) + 白当归素 (2.439~48.780 μg/mL)、硫酸长春新碱 (271.8 μg/mL) + 珊瑚菜素 (0.53~10.60 μg/mL)、硫酸长春新碱 (274.8 μg/mL) + 东莨菪内酯 (1.56~31.00 μg/mL) 各药与 Caco-2 细胞培养 4 h 后, 细胞存活率均大于 90%, 因此, 选择各药在上述质量浓度范围内进行 Caco-2 细胞转运实验。

### 3.2 10 种呋喃型香豆素类化合物对长春新碱透过 Caco-2 细胞转运的影响

不同质量浓度的氧化前胡素、异欧前胡素、欧前胡素分别与硫酸长春新碱配伍, 按“2.3”项下的方法考察这 3 种呋喃香豆素类成分对硫酸长春新碱透过 Caco-2 单层细胞的影响, 结果见表 1。结果表明氧化前胡素、异欧前胡素、欧前胡素对硫酸长春新碱透过 Caco-2 单层细胞模型均有促进作用。

表 1 氧化前胡素、异欧前胡素和欧前胡素对硫酸长春新碱透过 Caco-2 细胞转运的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 1 Effects of oxypeucedanin, isoimperatorin, and imperatorin on transport of vincristine in Caco-2 cell monolayers ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	$\rho/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	$P_{\text{app}}/(\times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$
硫酸长春新碱	244.1	0.49 ± 0.17
硫酸长春新碱 + 氧化前胡素	244.1 + 5.36	0.85 ± 0.18*
	244.1 + 1.34	0.69 ± 0.05
硫酸长春新碱	244.1	1.47 ± 0.21
硫酸长春新碱 + 异欧前胡素	244.1 + 4.940	2.34 ± 0.21*
	244.1 + 1.235	2.45 ± 0.42
硫酸长春新碱	244.1	1.10 ± 0.17
硫酸长春新碱 + 欧前胡素	244.1 + 4.860	1.49 ± 0.37
	244.1 + 1.215	2.02 ± 0.46**

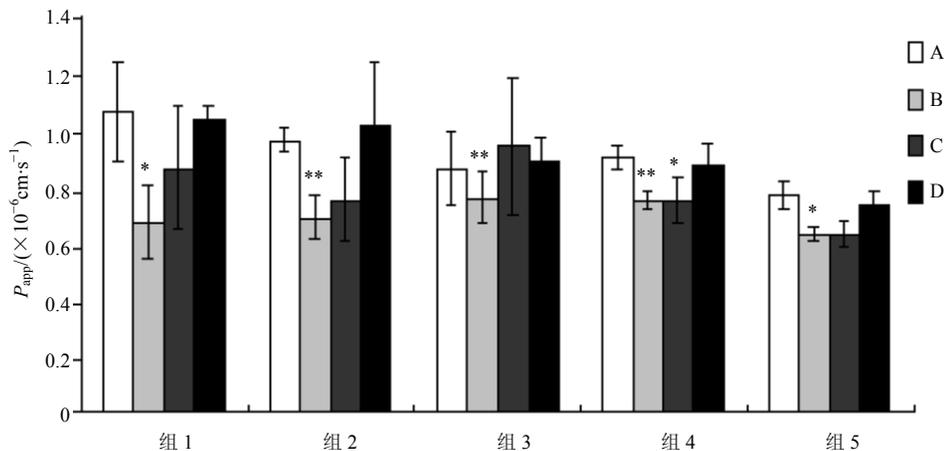
与硫酸长春新碱组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs vincristine sulfate group

不同质量浓度佛手柑内酯、白当归脑、异补骨脂素、伞形花内酯、白当归素分别与硫酸长春新碱配伍,按“2.3”项下的方法考察这 4 种呋喃型香豆素类化合物对硫酸长春新碱透过 Caco-2 单层细胞的影响,结果见图 1。实验结果表明佛手柑内酯、白当归脑、异补骨脂素、伞形花内酯、白当归素对硫酸长春新碱透过 Caco-2 单层细胞的转运均表现

为抑制作用。

不同质量浓度的珊瑚菜素、东莨菪内酯分别与硫酸长春新碱配伍用药,按“2.3”项下的方法分别考察这 2 种香豆素类成分对硫酸长春新碱透过 Caco-2 单层细胞的影响,结果见表 2,珊瑚菜素和东莨菪内酯对硫酸长春新碱透过 Caco-2 单层细胞无明显影响。



与硫酸长春新碱组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$

组 1: A-硫酸长春新碱 (244.1  $\mu\text{g/mL}$ ) B~D-硫酸长春新碱 (244.1  $\mu\text{g/mL}$ ) + 佛手柑内酯 (11.80, 4.72, 1.18  $\mu\text{g/mL}$ )

组 2: A-硫酸长春新碱 (275  $\mu\text{g/mL}$ ) B~D-硫酸长春新碱 (275  $\mu\text{g/mL}$ ) + 白当归脑 (89.250 0, 17.850 0, 4.462 5  $\mu\text{g/mL}$ )

组 3: A-硫酸长春新碱 (275  $\mu\text{g/mL}$ ) B~D-硫酸长春新碱 (275  $\mu\text{g/mL}$ ) + 异补骨脂素 (28.60, 11.44, 2.86  $\mu\text{g/mL}$ )

组 4: A-硫酸长春新碱 (275  $\mu\text{g/mL}$ ) B~D-硫酸长春新碱 (275  $\mu\text{g/mL}$ ) + 伞形花内酯 (31.20, 6.24, 1.56  $\mu\text{g/mL}$ )

组 5: A-硫酸长春新碱 (276  $\mu\text{g/mL}$ ) B~D-硫酸长春新碱 (276  $\mu\text{g/mL}$ ) + 白当归素 (48.780, 9.756, 2.439  $\mu\text{g/mL}$ )

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs vincristine sulfate group

group1: A-vincristine sulfate (244.1  $\mu\text{g/mL}$ ) B~D-vincristine sulfate (244.1  $\mu\text{g/mL}$ ) + isoimperatorin (11.80, 4.72, 1.18  $\mu\text{g/mL}$ )

group2: A-vincristine sulfate (275  $\mu\text{g/mL}$ ) B~D-vincristine sulfate (275  $\mu\text{g/mL}$ ) + isoimperatorin (89.250 0, 17.850 0, 4.462 5  $\mu\text{g/mL}$ )

group3: A-vincristine sulfate (275  $\mu\text{g/mL}$ ) B~D-vincristine sulfate (275  $\mu\text{g/mL}$ ) + isoimperatorin (28.60, 11.44, 2.86  $\mu\text{g/mL}$ )

group4: A-vincristine sulfate (275  $\mu\text{g/mL}$ ) B~D-vincristine sulfate (275  $\mu\text{g/mL}$ ) + isoimperatorin (31.20, 6.24, 1.56  $\mu\text{g/mL}$ )

group5: A-vincristine sulfate (276  $\mu\text{g/mL}$ ) B~D-vincristine sulfate (276  $\mu\text{g/mL}$ ) + isoimperatorin (48.780, 9.756, 2.439  $\mu\text{g/mL}$ )

图 1 佛手柑内酯、白当归脑、异补骨脂素、伞形花内酯、白当归素对硫酸长春新碱透过 Caco-2 细胞转运的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )  
Fig. 1 Effects of isoimperatorin, byakangelicol, angelicin, umbelliferone, and byakangelicin on transport of vincristine in Caco-2 cell monolayers ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

表 2 珊瑚菜素和东莨菪内酯对硫酸长春新碱透过 Caco-2 细胞转运的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Effects of phellopyerin and scopoletin on transport of vincristine in Caco-2 cell monolayers ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	$\rho/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$P_{app}/(\times 10^{-6}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1})$
硫酸长春新碱	271.8	$1.10 \pm 0.17$
硫酸长春新碱+	271.8+10.60	$0.92 \pm 0.15$
珊瑚菜素	271.8+ 2.12	$1.35 \pm 0.42$
	271.8+ 0.53	$0.92 \pm 0.10$
硫酸长春新碱	274.8	$0.85 \pm 0.13$
硫酸长春新碱	274.8+31.00	$0.75 \pm 0.09$
+东莨菪内酯	274.8+ 6.24	$0.93 \pm 0.24$
	274.8+ 1.56	$0.88 \pm 0.08$

#### 4 讨论

本研究探讨了氧化前胡素、佛手柑内酯、珊瑚菜素、欧前胡素、异欧前胡素、白当归脑、异补骨脂素、东莨菪内酯、伞形花内酯、白当归素 10 种呋喃型香豆素类化合物对硫酸长春新碱在 Caco-2 细胞单层模型中的吸收转运特征的影响。结果表明氧化前胡素、异欧前胡素、欧前胡素均能促进硫酸长春新碱透过 Caco-2 单层细胞;佛手柑内酯、白当归脑、异补骨脂素、伞形花内酯、白当归素对硫酸长春新碱的吸收有抑制作用;珊瑚菜素、东莨菪内酯对硫酸长春新碱透过 Caco-2 单层细胞的转运无影响。

有关硫酸长春新碱的转运机制亦表明<sup>[9-10]</sup>硫酸长春新碱的转运受 P-糖蛋白 (P-gp) 外排的影响;

线型呋喃香豆素与硫酸长春新碱配伍对硫酸长春新碱透过 Caco-2 单层细胞有明显的促进作用,其原因可能与 Caco-2 细胞上的某种受体如蛋白耦联门控蛋白相结合,打开通道,使硫酸长春新碱流入细胞;也可能与香豆素的结构空间位阻有关,如氧化前胡素、欧前胡素、异欧前胡素,其 5 位或 8 位上连有  $-OCH_2CHOCH(CH_3)_2$  或  $-OCH_2CH=C(CH_3)_2$  对 Caco-2 细胞的通透性增加,  $-OCH_2CH=C(CH_3)_2$  的位阻大于  $-OCH_2CHOCH(CH_3)_2$ , 二者结构较为相似,容易与 Caco-2 细胞结合,或是有利于硫酸长春新碱透过 Caco-2 细胞单层模型;若线型香豆素类化合物 5 位上有甲氧基,如佛手柑内酯、珊瑚菜素、白当归脑、白当归素,则表现为抑制作用,可能是此位的甲氧基与 Caco-2 单层细胞上的某种蛋白结合,阻碍了硫酸长春新碱透过 Caco-2 单层细胞,从而表现为抑制作用;异补骨脂素为角型呋喃香豆素,东莨菪内酯与伞形花内酯均为简单香豆素,此 3 种化合物对硫酸长春新碱透过 Caco-2 单层细胞无明显作用。

参考文献

[1] 马彦. 长春新碱类抗肿瘤药物的研究进展 [J]. 中山大学研究生学刊: 自然学科医学版, 2004, 25(3): 31-39.  
 [2] 高贤, 单淇, 辛宁, 等. 长春花化学成分和药理

作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 274-277.  
 [3] 习利平, 宋新波, 张丽娟. 长春碱类抗肿瘤药的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(1): 59-62.  
 [4] 李苏宁, 杨秀伟. 6 个线型呋喃香豆素类化合物在人源肠 Caco-2 细胞模型的吸收转运研究 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 96-102.  
 [5] Liang X L, Zhao L J, Liao Z G, et al. Transport properties of puerarin and effect of *Radix Angelicae Dahuricae* extract on the transport of puerarin in Caco-2 cell model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(3): 677-682.  
 [6] 祝婧云, 梁新丽, 王光发, 等. 白芷提取物对黄芩活性成分黄芩苷的吸收促进作用研究 [J]. 药学学报, 2011, 46(2): 232-237.  
 [7] 梁新丽, 朱梦良, 赵国巍, 等. 白芷中呋喃香豆素类成分对葛根素、芍药苷、长春新碱肠道转运的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(7): 1007-1011.  
 [8] 招丽君, 廖正根, 梁新丽, 等. Caco-2 细胞单层模型研究葛根提取物中葛根素转运机制及白芷提取物对其转运的影响 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(20): 1639-1642.  
 [9] Ambudkar S V, Kimchi-Sarfaty C, Sauna Z E, et al. P-glycoprotein from genomics to mechanism [J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7469-7485.  
 [10] Borst P, Zelcer N, van de Wetering K, et al. On the putative co-transport of drugs by multidrug resistance proteins [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(4): 1085-1093.