

天然环烯醚萜类化合物的药动学研究进展

郑浩然^{1,2,3}, 褚扬^{2,3}, 李伟^{2,3}, 丁黎^{1*}

1. 中国药科大学 药物分析教研室, 江苏 南京 210009

2. 天士力控股集团有限公司 研究院, 天津 300410

3. 天士力控股集团有限公司创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410

摘要: 环烯醚萜类化合物是存在于多种中药材里的一类重要成分, 具有多种生物活性。从吸收、分布、代谢、排泄 4 个方面对常见的环烯醚萜类化合物(栀子苷、胡黄连苷、獐牙菜苦苷等)在动物体内的药动学研究进行整理和综述, 发现这类化合物具有在体内快速吸收, 在肾、肝等组织脏器中广泛分布, 经水解和葡萄糖醛酸化等多种代谢过程后迅速排泄出体外的药动学特点, 为提高该类化合物的生物利用度以及新药研发提供参考。

关键词: 环烯醚萜; 栀子苷; 胡黄连苷; 獐牙菜苦苷; 药动学; 生物利用度

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)06-1147-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.041

Research progress on pharmacokinetics of natural iridoids

ZHENG Haoran^{1,2,3}, CHU Yang^{2,3}, LI Wei^{2,3}, DING Li^{1*}

1. Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. Tasly Academy, Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. State Key Laboratory of Core Technology in Innovative Chinese Medicine, Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Iridoids are important compounds of Chinese medicinal herbs with various biological activities. Pharmacokinetics research of typical iridoid compounds such as geniposide, picroside and swertiamain in recent years was reviewed based on four aspects of absorption, distribution, metabolism and excretion in animals. These compounds are rapidly absorbed, widely distributed in organs such as kidney and liver, metabolized through processes including hydrolysis and glucuronization, and then quickly excreted. This review provides reference for bioavailability improvement and drug development of iridoids.

Key words: iridoids; geniposide; picroside; swertiamain; pharmacokinetics; bioavailability

环烯醚萜类化合物是天然产物中的一个大类, 包含近千种化合物, 其中 90%以上为环烯醚萜苷类。从结构母核上可根据其是否具有完整的环戊烷结构单元分为环戊烷环烯醚萜和裂环环烯醚萜两种, 其中环戊烷环烯醚萜类包括栀子苷、马钱苷、鸡屎藤苷、桃叶珊瑚苷、穗花牡荆苷等, 裂环环烯醚萜包括獐牙菜苦苷、龙胆苦苷、当药苷、胡黄连苷、莫诺苷等^[1]。它们广泛存在于多种中药材里, 如栀子、胡黄连、杜仲、筋骨草、金银花等, 是许多常见中成药, 如栀子金花丸、连花清瘟胶囊、清肺抑火片、九味獐牙菜丸、九分散等的药效成分之一。

多位研究者对这类化合物的药理作用和体内过程进行了研究, 结果表明环烯醚萜类化合物具有抗炎、抗肿瘤、保肝、降糖、神经系统保护作用及对心血管系统保护作用等多种生物活性^[2]。但是, 还很少有研究者对其药动学进行总结和整理。本文从吸收、分布、代谢和排泄 4 个方面的体内过程, 对近年来发表的有关环烯醚萜类化合物的药动学研究进展进行综述, 以期更好地利用该类成分并为新药研发提供参考。

1 吸收

栀子苷是一种常见的环烯醚萜苷, 是栀子的主

收稿日期: 2017-10-28

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09602202)

第一作者: 郑浩然(1994—), 男, 在读硕士, 研究方向为中药药动学。Tel: 13132270290 E-mail: zhenghaoran0211@163.com

*通信作者: 丁黎(1964—), 男, 教授, 研究方向为药物分析学。Tel: (025)83271289 E-mail: dinglihg@sina.com

要活性成分。实验证明其在大鼠体内的转运主要依靠主动运输,在十二指肠和空肠的肠灌注模型中有着较好的吸收^[3-4]。Caco-2 细胞模型常用来模拟药物在体内的肠转运过程,栀子苷在 Caco-2 细胞模型中的吸收实验结果显示,维拉帕米影响栀子苷的转运,而乙二胺四乙酸却不影响它的转运,这说明栀子苷在体内的吸收可能涉及 *P*-糖蛋白介导的主动外排机制。对于环烯醚萜类化合物的吸收,如栀子苷^[5]、栀子苷酸^[6]、桃叶珊瑚苷^[6]、獐牙菜苦苷^[7]、龙胆苦苷^[7]、去乙酰基车叶草苷酸甲酯^[5]等,均在药动学过程中呈现出了双峰现象。产生双峰现象可能有 3 个原因:(1)肝肠循环;(2)药物在胃肠道的不同部位被吸收产生了多吸收相;(3)胃排空时间引起的药物两次吸收入血^[7]。

药动学研究表明环烯醚萜类化合物在体内生物利用度普遍较低,如獐牙菜苦苷和穗花牡荊苷生物利用度仅为 $(2.35 \pm 0.40)\%$ 和 0.7% ^[8-9]。肝脏的首关效应、肠道菌群的代谢和 *P*-糖蛋白介导的主动外排等都是造成环烯醚萜类化合物生物利用度较低的因素^[10]。

环烯醚萜类化合物在体内的吸收存在性别差异,如栀子苷、京尼平苷酸和桃叶珊瑚苷在雄性大鼠的峰浓度($C_{\max}$)明显高于雌性组^[11],这与不同性别的生理体征和体内代谢酶的表达不同有关。此外,冰片能促进栀子苷在角膜内的吸收,增大药时曲线下面积(AUC_{0-t}),显著提高栀子苷在兔眼内的生物利用度^[12]。环烯醚萜类化合物在体内普遍吸收较快,绝大多数化合物的达峰浓度时间($T_{\max}$)均不超过 3 h。

2 分布

研究者们通过同位素检测等手段对多种环烯醚萜类化合物在体内的分布情况进行了考察,对栀子苷、胡黄连苷 I、II、III^[10]、獐牙菜苷^[13]、穗花牡荊苷^[9]等物质的组织分布均有报道。结果表明环烯醚萜类化合物极性较强、水溶性强,主要以原型药物的形式分布于各组织中,在进入血液后可以在各组织中快速分布,在肾中含量最高,肝其次,肺、脾、心、脑组织中均有分布,这种在肾和肝中大量分布的组织分布特点也与环烯醚萜类化合物的结构特点相吻合。

Zhu 等^[10]对静脉注射给药后胡黄连苷 I、胡黄连苷 II 和胡黄连苷 III 在大鼠体内的分布情况进行了考察,发现胡黄连苷 I 和胡黄连苷 III 在肾脏中的

浓度最高,胡黄连苷 II 在肝脏的浓度最高。而且,胡黄连苷 I 和胡黄连苷 II 可迅速通过血脑屏障,但是不能通过血脑屏障。环烯醚萜类化合物,如胡黄连苷 I、II、III 和獐牙菜苦苷在 1~2 h 各组织内浓度最高,在组织内无蓄积现象,给大鼠灌胃獐牙菜苦苷后,3 h 药物在各组织中浓度已显著降低,在 12 h 后接近完全消除。

多种环烯醚萜类化合物,如胡黄连苷 I 和胡黄连苷 II、獐牙菜苷、穗花牡荊苷、桃叶珊瑚苷和筋骨草醇^[14]等均可以迅速通过血脑屏障而进入脑组织。穗花牡荊苷可以穿过血脑屏障,在 24 h 后仍能在脑中检测得到,在大脑中选择性保留。然而,并不是所有环烯醚萜类都有这个特点。獐牙菜苦苷和獐牙菜苷结构上只相差 1 个羟基,但是它难以透过血脑屏障^[8];胡黄连苷 III 与另外两种胡黄连苷相比,只能通过血脑屏障,不能通过血脑屏障;梓醇也不能通过血脑屏障。

Qu 等^[15]对栀子豉汤中的栀子苷等 5 种环烯醚萜类成分在大鼠脑组织内的分布进行了研究,发现它们给药后在海马内含量开始较低,在 4 h 和 8 h 时有明显的增长,随着时间的推移,脑内的总环烯醚萜类化合物急剧增加,说明研究的 5 种环烯醚萜类组分具有脑靶向分布。冰片可明显促进栀子苷向海马和下丘脑的转运,但稍会微阻碍它向大脑皮层的运输^[16]。

3 代谢

环烯醚萜类化合物体外代谢的研究主要是在肝细胞及肝微粒体中进行的。Upadhyay 等^[17]采用液质联用(LC-MS)研究了胡黄连苷 I 和胡黄连苷 II 在肝细胞和肝微粒体的代谢产物,在此基础上结合体外代谢产物在体内的存在情况,提出了两种环烯醚萜苷分别的代谢通路。Kim 等^[18]鉴定出了梓醇(毛蕊花苷)在人肝细胞中的 9 种代谢产物,并确定了其在代谢过程中受到磺基转移酶(SULTs)和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)抑制和诱导的共同催化作用。

环烯醚萜类化合物体内代谢研究多针对大鼠、小鼠和人体等进行。环烯醚萜苷结构中的糖苷键极易受到肠道菌群 β -葡萄糖苷酶的水解,脱糖形成糖苷。栀子苷是典型的环戊烷环烯醚萜苷,Wang 等^[19]使用线性离子阱高分辨率组合型质谱(LTQ-Orbitrap)鉴定栀子苷代谢产物后提出了它在大鼠和人体内的代谢途径,在大鼠体内先水解成苷

元后经历葡萄糖醛酸化、吡喃环开环、硫酸化等代谢过程排出体外,而在人体内除此之外还存在1条不同的羟基化途径。实验结果表明肠道可能是栀子苷除肝以外的代谢场所^[20]。

龙胆苦苷和獐牙菜苦苷结构相似,结构上只差1个羟基,都是裂环环烯醚萜苷。Zeng等^[21], Wang和Wu等^[22-23]利用超高效液相串联四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)和核磁共振(NMR)对龙胆苦苷和獐牙菜苦苷的代谢过程进行了探索,结合在体外肝微粒体内的孵育实验结果和体内代谢产物鉴定结果,提出了它们在体内的代谢途径。龙胆苦苷和獐牙菜苦苷在大鼠体内首先由细菌 β -葡萄糖苷酶水解形成苷元,苷元不稳定转化为异香豆素衍生物红百金花内酯。龙胆苦苷在肝脏和肠道细菌作用下经历异构化和裂解等反应形成最终代谢产物排出体外,而獐牙菜苦苷除转化成异香豆素外,还会转化为含氮代谢产物^[24]。代谢过程中产生的异香豆素和生物碱化合物是龙胆苦苷和獐牙菜苦苷在大鼠体内的药效成分。

环烯醚萜类化合物对代谢酶具有诱导作用。细胞色素P4503A酶(CYP3A酶)是一种重要的CYP450酶系,在肝脏和肠道中含量最丰富,临床上催化50%以上药物的体内代谢。Xiong等^[25]通过测定大鼠1-羟基咪达唑仑(CYP3A探针底物的代谢产物)浓度,发现莫诺苷在低、中、高3组剂量(10、30、90 mg/kg)下给药后,CYP3A酶的活性、mRNA和蛋白质表达都明显增强,且增强程度与给药剂量呈正相关。这一结果揭示了环烯醚萜类化合物对于代谢酶的诱导作用,也提示研究者要关注环烯醚萜类化合物与其他药物的相互作用。此外,环烯醚萜类化合物在佐剂性关节炎^[26-27]、胆汁淤积性肝损伤^[28]和II型糖尿病^[29]大鼠中的代谢与正常组大鼠相比,均存在明显差异。

4 排泄

环烯醚萜类化合物给药后在体内大多迅速消除,大多数化合物的消除半衰期($T_{1/2}$)在1 h左右。獐牙菜苷^[13]、獐牙菜苦苷^[8]和龙胆苦苷^[7]3种物质结构相近,研究表明它们在给药后主要以代谢产物形式排泄,由于它们的水溶性很好,可以通过肾小管迅速消除,主要通过尿液排泄,粪便排泄为次要途径。灌胃给药后,仅2.68%的獐牙菜苷以原型形式排泄,48 h的总回收率为胆汁中0.67%、尿液1.55%和粪便0.46%;獐牙菜苦苷24 h的回收率为尿液

1.0%,粪便为0.05%;龙胆苦苷24 h在胆汁中的回收率仅为0.050 4%。这么低的回收率表明原型药物被胆汁代谢,这可能是由于肝脏的首关效应导致的。胡黄连苷I和胡黄连苷II在大鼠体内以少于20%的原型在胆汁和尿液中消除^[30]。

不同的是,Maurer等^[31]研究³H标记的去乙酰车叶草苷酸,发现该化合物主要通过肾脏排泄,在小鼠体内的 $T_{1/2}$ 为30 min。在最初的4 h内,超过60%的放射性物质在尿液中排出,而在此之前,粪便中没有发现放射性物质。24 h后尿和粪便中总排泄量超过90%。从尿和各器官中分离的放射性物质几乎全部为药物原型。他们还研究了其他环烯醚萜类化合物(如栀子苷、京尼平苷酸、马钱苷、马钱子苷酸等)的药动学,发现至少有一部分是以原型形式通过尿液排出体外。这些结果可能是机体对不同母核结构的环烯醚萜类化合物代谢途径不同导致的。此外,在体外用小鼠小肠或肝脏匀浆孵育去乙酰车叶草苷酸的过程中,没有观察到代谢,但是经人体肠道菌群中孵育后,观察到去乙酰车叶草苷酸完全分解,由此提出哺乳动物对于去乙酰车叶草苷酸这样的环戊烷环烯醚萜苷类化合物的排泄和吸收存在一个潜在的防御机制以防止这些化合物的毒性。

环烯醚萜类化合物的体内药动学参数见表1。

5 结语

5.1 药动学特点

环烯醚萜类化合物在双子叶植物中分布较广,已被证明具有多种药理活性,是中草药中重要的天然活性物质。本文从吸收分布、代谢、排泄4个方面对环烯醚萜类化合物在实验动物体内的药动学进行了总结。该类化合物在药动学上具有在体内吸收和消除迅速,组织脏器中分布广泛,口服生物利用度低等特点。实验证明多种环烯醚萜类化合物具有脑内靶向性,可以通过血脑屏障。不同母核结构的环烯醚萜类化合物代谢途径不同,主要经历 β -葡萄糖苷酶的水解、葡萄糖醛酸化和异构化等过程代谢排出体外,药物在体内回收率低。

5.2 未来的研究方向

以上对环烯醚萜类化合物药动学特点的总结和归纳为将来在此基础上进一步提高其生物利用度、开发新剂型等提供新的思路。先导化合物是现代创新药物研究的基础,而环烯醚萜类化合物结构较为简单,容易修饰,具有快速吸收与消除、主要

表 1 环烯醚萜类化合物药动学参数
Table 1 Pharmacokinetic parameters of iridoids

化合物名称	实验动物	剂量 (mg·kg ⁻¹)	给药方式	T _{1/2} /h	T _{max} /h	AUC _{0-t} /(ng·h·mL ⁻¹)	C _{max} /(ng·mL ⁻¹)
栀子苷 ^[5]	大鼠	0.616	ig	1.90±0.70	2.3±0.6	7 243±2 833	1 815±698
鸡屎藤苷甲酯 ^[5]	大鼠	7.4	ig	3.80±1.90	3.0±1.0	567.3±275.4	99.7±52.2
獐牙菜苦苷 ^[8]	大鼠	20	ig	1.24±0.31	1.25±0.27	4 581.21±1 323.69	1 624.17±378.78
穗花牡荆苷 ^[9]	小鼠	53	ig	0.19±0.16	0.58±0.17	379.91±17.68	422.33±101.73
	小鼠	5.3	iv	1.38±0.26		5 394.0±1 070.99	
胡黄连苷 I ^[10, 32]	大鼠	45	ig	0.94±0.05	1.0±0.15	1 033.52±43.56	357.88±5.74
	大鼠	10	iv	0.36±0.20		249.709±105.785	
胡黄连苷 II ^[10, 32, 33]	大鼠	32.3	ig	0.56±0.05	1.04±0.19	346.89±19.27	134.67±18.18
	大鼠	10	iv	0.94±0.24		1 465.803±92.582	
胡黄连苷 III ^[10]	大鼠	10	iv	0.74±0.25		844.098±459.997	
獐牙菜苷 ^[13]	大鼠	5	ig	1.31±0.21	1±0	35 295.3±4 322.5	272.5±45.4
	大鼠	1	iv	0.56±0.09		60 034.8±6 237.6	
梓醇 ^[14]	大鼠	10	iv	0.98±0.23		5 951.125±1 247.247	
栀子苷 ^[34]	大鼠	100	ig	1.20±0.70	1±0	3 230±310	640±130
桃叶珊瑚苷 ^[11, 14]	大鼠	13.5	ig	2.92±1.09	0.41±0.11	35 177.77±5 689.34	3 901.29±634.27
	大鼠	2	iv	1.07±0.24		1 951.409±242.802	
龙胆苦苷 ^[35]	大鼠	33	ig	1.41±0.41	2.17±0.41	4 880±1020	1134±233
水晶兰苷 ^[36]	大鼠	16.8	ig	1.66±0.45	2.08±0.74	1 014.13±286.61	213.28±36.72
去乙酰基车叶草苷 酸 ^[36]	大鼠	6.02	ig	4.66±2.13	2.00±0.55	268.27±46.51	41.55±8.40
莫诺苷 ^[37]	大鼠	4	ig	4.88±1.55	2.00±0.71	318.77±42.72	900±130
马钱苷 ^[38]	大鼠	4	ig	4.38±0.67	1.75±0.29	400.81±35.81	1 220±170
哈巴苷 ^[39]	大鼠	1.5	ig	2.44±0.54	0.38±0.12	544.70±53.61	151.81±13.21
山梗苷甲酯 ^[40]	大鼠	4.51	ig		1.51±0.86	3 505.36±1 925.03	338.995±142.874
京尼平硫酸酯 ^[41]	大鼠	1 300	ig	0.97±0.23	3.61±0.136	293.74±151.02 mg·h·mL ⁻¹	3.06±1.51 mg·mL ⁻¹

通过水解产生苷元在体内发挥作用的代谢特点,提示有关人员可以研究环烯醚萜类化合物作为先导化合物的可能性和潜在的药用价值。由于环烯醚萜类成分的口服生物利用度不高,所以在环烯醚萜类化合物的成药过程中,选择合适的药物剂型和给药方式,如静脉注射、舌下给药等,以提高其生物利用度将是需要重点关注的问题。

组织分布结果显示其在肝中分布较多,这一结果为网络药理学的结果所预测的保肝作用^[42]提供了更多的理论依据。多种环烯醚萜类化合物具有脑内靶向性的特点,基于其已被证实的具有抗炎^[43]以及抑制和防止肿瘤细胞生长^[44]的活性特点,可以

在此基础上考察环烯醚萜类化合物用于治疗脑内疾病(如肿瘤)的药理学依据。药物代谢酶对于药物在体内代谢过程起到重要的催化作用,环烯醚萜类化合物对代谢酶的显著诱导作用也提示在中药复方或者这类单体与其他药物联用时要关注环烯醚萜类化合物在代谢过程中与其他药物可能的相互作用。

然而,对于环烯醚萜类化合物的体内代谢过程的研究还很有限、也不够完善,对于体内代谢的研究多以大鼠和小鼠等动物为对象,很少有环烯醚萜单体制剂用于临床治疗,人体内的代谢过程和药动学参数研究较少。

通过以上对环烯醚萜类化合物药动学研究的总结, 希望对今后有关该类化合物的体内代谢过程和成药研究提供一定的参考和研究方向。相信随着药效药理研究的进步和分析手段的不断发展, 环烯醚萜类化合物的体内过程将进一步明确, 新药开发过程也将更进一步加速。

参考文献

- [1] Thamm A M K, Qu Y, De Luca V, et al. Discovery and metabolic engineering of iridoid/secoiridoid and monoterpenoid indole alkaloid biosynthesis [J]. *Phytochem Rev*, 2016, 15(3): 339-361.
- [2] 董天骄, 崔元璐, 田俊生. 天然环烯醚萜类化合物研究进展 [J]. *中草药*, 2011, 42(1): 185-194.
- [3] Yu D, Zhang Y, Guo L, et al. Study on the absorption mechanism of geniposide in the Chinese Formula Huang-Lian-Jie-Du-Tang in rats [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(5): 1382-1392.
- [4] 姚冬冬, 舒 雯, 杨 蕾, 等. 栀子苷降糖作用及相关机制研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(8): 1121-1125.
- [5] Qu K, Dai J, Zhao L, et al. A sensitive liquid chromatographic-mass spectrometric method for simultaneous quantification of six iridoid glycosides from Zhi-zi-chi Decoction in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 10(6): 78-79, 83-91.
- [6] Zhang L, Ma Y L, Liu Y, et al. Development and validation of high liquid performance chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of geniposidic acid and aucubin in rat plasma for pharmacokinetic study after oral administration of Du-zhong tea extract [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 963(4): 62-69.
- [7] Sheng N, Zhi X, Yuan L, et al. Pharmacokinetic and excretion study of three secoiridoid glycosides and three flavonoid glycosides in rat by LC-MS/MS after oral administration of the *Swertia pseudochinensis* extract [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 967(4): 75-83.
- [8] Xu G L, Li H L, He J C, et al. Comparative pharmacokinetics of swertiamarin in rats after oral administration of swertiamarin alone, Qing Ye Dan tablets and co-administration of swertiamarin and oleanolic acid [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 49-54.
- [9] Ramakrishna R, Bhateria M, Singh R, et al. Plasma pharmacokinetics, bioavailability and tissue distribution of agnuside following peroral and intravenous administration in mice using liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 125(2): 154-164.
- [10] Zhu J, Xue B, Ma B, et al. A pre-clinical pharmacokinetic study in rats of three naturally occurring iridoid glycosides, Picroside-I, II and III, using a validated simultaneous HPLC-MS/MS assay [J]. *J Chromatogr B*, 2015, 993(6): 47-59.
- [11] Hu F, An J, Li W, et al. UPLC-MS/MS determination and gender-related pharmacokinetic study of five active ingredients in rat plasma after oral administration of *Eucommia cortex* extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 169(3): 145-155.
- [12] Song J, Bi H, Xie X, et al. Natural borneol enhances geniposide ophthalmic absorption in rabbits [J]. *Int J Pharm*, 2013, 445(1): 163-170.
- [13] Sheng N, Yuan L, Zhi X, et al. Application of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method to the pharmacokinetics, tissue distribution and excretion studies of sweroside in rats [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 969(3): 1-11.
- [14] Xue B, Ma B, Zhang Q. Pharmacokinetics and tissue distribution of Aucubin, Ajugol and Catalpol in rats using a validated simultaneous LC-ESI-MS/MS assay [J]. *J Chromatogr B*, 2015, 1002(1): 245-53.
- [15] Qu K, Zhao L, Luo X, et al. An LC-MS method for simultaneous determination of five iridoids from Zhi-zi-chi Decoction in rat brain microdialysates and tissue homogenates: towards an in depth study for its antidepressive activity [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 965(7): 206-215.
- [16] Yu B, Ruan M, Cui X B, et al. Effects of borneol on the pharmacokinetics of geniposide in cortex, hippocampus, hypothalamus and striatum of conscious rat by simultaneous brain microdialysis coupled with UPLC-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 77(1): 128-132.
- [17] Upadhyay D, Anandjiwala S, Padh H, et al. *In vitro* - *In vivo* metabolism and pharmacokinetics of picroside I and II using LC-ESI-MS method [J]. *Chemico-Biological Int*, 2016, 254(8): 83-92.
- [18] Kim J H, Hwang D K, Moon J Y, et al. Multiple UDP-glucuronosyl transferase and sulfotransferase enzymes are responsible for the metabolism of verproside in human liver preparations [J]. *Molecules*, 2017, 22(4): 46-53.
- [19] Wang G W, Bao B, Han Z Q, et al. Metabolic profile of *Fructus Gardeniae* in human plasma and urine using ultra high-performance liquid chromatography coupled with high-resolution LTQ-orbitrap mass spectrometry [J]. *J*

- Xenobiotica, 2016, 46(6): 901-912.
- [20] Han H, Yang L, Xu Y, et al. Identification of metabolites of geniposide in rat urine using ultra-performance liquid chromatography combined with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. Mass Spectrom, 2011, 25(3): 3339-3350.
- [21] Zeng W L, Han H, Tao Y Y, et al. Identification of bio-active metabolites of gentiopicroside by UPLC/Q-TOF MS and NMR [J]. Biomed Chromatogr, 2013, 27(1): 1129-1136.
- [22] Wang Z, Wang S, Sun Y, et al. New analytical method for the study of the metabolism of gentiopicroside in rats after oral administration by LC-TOF-MS following picolinoyl derivatization [J]. J Separ Sci, 2014, 37(5): 237-243.
- [23] Wu X H, Tang S H, Jin Y, et al. New analytical method for the study of metabolism of swertiamarin in rats after oral administration by UPLC-TOF-MS following DNPH derivatization [J]. Biomed Chromatogr, 2015, 29(2): 1184-1189.
- [24] Wang Z G, Wang X J, Sun H, et al. Determination of novel nitrogen-containing metabolite after oral administration of swertiamarin to rats [J]. J Asian Nat Prod Res, 2012, 36(3): 176-181.
- [25] Xiong S, Li J, Zhang W, et al. Induction of CYP3A by morroniside in rats [J]. J Pharmacol Sci, 2015, 127(2): 414-418.
- [26] Chen J Y, Wu H, Li H. Anti-inflammatory effects and pharmacokinetics study of geniposide on rats with adjuvant arthritis [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 24(8): 102-109.
- [27] Chen J, Wu H, Xu G B, et al. Determination of geniposide in adjuvant arthritis rat plasma by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method and its application to oral bioavailability and plasma protein binding ability studies [J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 108(3): 122-128.
- [28] Zhu H, Bi K, Han F, et al. Simultaneous determination of two iridoid glycosides, two anthraquinones and four flavonoid glycosides of Zhi-Zi-Da-Huang decoction in rat plasma by UFLC-MS/MS: application to a comparative pharmacokinetic study in normal and cholestatic liver injury rats [J]. J Chromatogr B, 2014, 960(5): 116-125.
- [29] Zhang X, Wang L, Zheng Z, et al. Online microdialysis-ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry method for comparative pharmacokinetic investigation on iridoids from *Gardenia jasminoides* Ellis in rats with different progressions of type 2 diabetic complications [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 140(2): 146-154.
- [30] Upadhyay D, Dash R P, Anandjiwala S, et al. Comparative pharmacokinetic profiles of picrosides I and II from kutkin, *Picrorhiza kurroa* extract and its formulation in rats [J]. Fitoterapia, 2013, 85(7): 76-83.
- [31] Maurer S B, Hackl T, Schwedhelm E, et al. Pharmacokinetic of ^3H -deacetylasperulosidic acid in mice [J]. Funct Food Health Dis, 2016, 6(2): 478-492.
- [32] He L H, Li J, Deng Y X, et al. Comparative investigation on the pharmacokinetics of geniposide in type 2 diabetic and normal rats after oral administration of *Fructus Gradeniae* extract [J]. J Chromatogr B, 2016, 1033(1): 180-186.
- [33] Feng B, Zhu H, Guan J, et al. A rapid and sensitive UFLC-MS/MS method for the simultaneous determination of gentiopicroside and swertiamarin in rat plasma and its application in pharmacokinetics [J]. J Pharm Pharmacol, 2014, 66(5): 1369-1376.
- [34] Zahiruddin S, Khan W, Nehra R, et al. Pharmacokinetics and comparative metabolic profiling of iridoid enriched fraction of *Picrorhiza kurroa* - An Ayurvedic Herb [J]. Ethnopharmacol, 2017, 197: 157-164.
- [35] Dash R P. Comment on: "In vitro - In vivo metabolism and pharmacokinetics of picroside I and II using LC-ESI-MS method" [J]. Chemico-Biological Int, 2016, 256(7): 274-275.
- [36] Li C M, Jong D, Tian J C, et al. LC/MS/MS determination and pharmacokinetic study of iridoid glycosides monotropein and deacetylasperulosidic acid isomers in rat plasma after oral administration of *Morinda officinalis* extract [J]. Biomed Chromatogr, 2016, 30(2): 163-168.
- [37] Zhao M, Tao J, Qian D, et al. Simultaneous determination of loganin, morroniside, catalpol and acteoside in normal and chronic kidney disease rat plasma by UPLC-MS for investigating the pharmacokinetics of *Rehmannia glutinosa* and *Cornus officinalis* Sieb drug pair extract [J]. J Chromatogr B, 2016, 1009-1010(4): 122-129.
- [38] Chen X, Cao G, Jiang J, et al. Comparison of pharmacokinetic behavior of two iridoid glycosides in rat plasma after oral administration of crude *Cornus officinalis* and its jiuizhipin by high performance liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry combined with multiple reactions monitoring mode [J]. Pharmacognosy Magazine, 2014, 10(3): 115-121.
- [39] Wen B, He R, Li P, et al. Pharmacokinetics of

- 8-*O*-acetylharpagide and harpagide after oral administration of *Ajuga decumbens* Thunb extract in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 147(4), 503-508.
- [40] Chen J, Wang Y, Liang X, et al. Simultaneous determination of shanzhiside methyl ester, 8-*O*-acetylshan-zhiside methyl ester and luteolin-7-*O*-beta-*D*-glucopyranoside in rat plasma by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study after oral administration of *Lamiophlomis rotata* Pill [J]. J Chromatogr B, 2016, 1020(1): 62-66.
- [41] Zhang X, Liu S, Pi Z, et al. Simultaneous quantification method for comparative pharmacokinetics studies of two major metabolites from geniposide and genipin by online microdialysis-UPLC-MS/MS [J]. J Chromatogr B, 2017, 1041-1042(7): 11-18.
- [42] 高宁, 李天聪, 程玉鹏. 龙胆裂环烯醚萜类有效成分作用机理的网络药理学研究 [J]. 化学工程师, 2017, 1(1): 14-16,26.
- [43] Choi J, Lee K T, Choi M Y, et al. Antinociceptive anti-inflammatory effect of monotropein isolated from the root of *Morinda officinalis* [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(4): 1915-1918.
- [44] Takasaki M, Yamauchi I I, Haruna M, et al. New glycosides from *Ajuga decumbens* [J]. J Nat Prod, 1998; 61(5): 1105-1109.