

氧化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: 氧化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。氧化苦参碱是一种亲水性很强的弱碱性药物, 易被代谢成苦参碱, 尤其在口服给药时可被看做为苦参碱的前药。通过综述氧化苦参碱药动学参数、体内过程, 总结氧化苦参碱的药动学研究进展, 为合理用药提供参考。

关键词: 氧化苦参碱; 苦参碱; 药动学; 药理作用; 合理用药

中图分类号: R285.5, R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 09-1903-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.043

Research advance on pharmacokinetics of oxymatrine

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: Oxymatrine 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, and central suppression of sedation, hypnogenesis, analgesia, and antitumor, immunoregulation, anti-bacteria, anti-virus and anti-inflammation. Oxymatrine is a strong hydrophilic and weakly alkaline drug. Oxymatrine is easily transformed into matrine, especially when it is given orally. Oxymatrine can be regarded as a prodrug of matrine. The pharmacokinetic parameters and process in body of oxymatrine are reviewed, and its research advances on pharmacokinetics is summarized, which provides a reference for rational utilization of oxymatrine.

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

氧化苦参碱(oxymatrine)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。由于氧化苦参碱是苦参碱类生物碱中的典型代表之一, 而备受关注, 30多年前就被我国批准用作保肝药和免疫调节剂。大量研究发现氧化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, 抗纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用^[1-10]。本文综述氧化苦参碱的药动学研究进展, 为生产企业开发适当剂型和剂量选择, 为临床合理应用氧化苦参碱提供参考。

杜松等^[11]报道氧化苦参碱在水、0.15 mol/L 柠檬酸溶液(pH 1.65)、0.15 mol/L 碳酸钠溶液(pH 11.34)、甲醇、氯仿中溶解良好, 在质量分数为20%的氢氧化钠溶液、石油醚、醋酸乙酯中溶解度都很低; 电位滴定法和分光光度指示剂法测得氧化苦参碱的解离常数(pKa)分别为6.98和6.71; 氧化苦参碱的表观油-水分配系数随着pH值的增加而增加, 其真实油-水分配系数为0.2, 因此氧化苦参碱是一个亲水性很强的弱碱性药物。刘晓东等^[12]报道氧化苦参碱的油-水分配系数(K)值为2.73。而K值在4~6为最佳的亲油亲水性质, 提示氧化苦参碱较难透过生物膜屏障。然而氧化苦参碱在机体内很容易转化为生物活性较其更强的苦参碱, 而苦参碱的K值为4.48, 易透过生物膜屏障产生药理作用。因

收稿日期: 2020-05-18

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

此可将氧化苦参碱看做为苦参碱的前药,在探讨氧化苦参碱的药动学时,也应该探讨氧化苦参碱本身以及其代谢物苦参碱的药动学,这样才有助于帮助理解其体内药理作用并切实有效地指导临床用药。

1 氧化苦参碱的主要代谢物为苦参碱

贾敏鸽等^[13]报道在苦参药材中氧化苦参碱的含量是苦参碱的7.26倍,但苦参药材中的氧化苦参碱随着水煎煮时间的不断延长,不断向苦参碱转化,水煮5 h时最终会趋向达到1:1的动态平衡。而苦参的中药复方水煎煮后苦参碱的含量反而远高于氧化苦参碱,煎煮3 h时苦参碱的含量是氧化苦参碱的20多倍,说明氧化苦参碱易被还原成苦参碱。

王素军等^[14]报道给食蟹猴 ig 或 iv 氧化苦参碱,其血液中均可检测到苦参碱的存在。但 ig 氧化苦参碱的苦参碱代谢物的转化率为 $(30.7 \pm 6.6)\%$ 远高于 iv 时的 $(6.1 \pm 1.3)\%$,氧化苦参碱 ig 的绝对生物利用度为11.8%。谢明智等^[15]报道大鼠或小鼠 ig 氧化苦参碱后,在胃肠道中逐渐转换成苦参碱被吸收,在大鼠组织中的分布是苦参碱的含量高于氧化苦参碱,尿排泄也以苦参碱为主,24 h内占排出总量的80.1%。人口服氧化苦参碱后尿排泄苦参碱比排泄氧化苦参碱多,这些都证明氧化苦参碱在不同种类的动物(包括人)中的主要代谢物为苦参碱,尤其在 ig 时代谢物苦参碱在机体内的量超过氧化苦参碱原药。

王明雷等^[16]报道大鼠 ig 氧化苦参碱 100 mg/kg 后 3 h,血液中苦参碱的浓度高于氧化苦参碱。由于氧化苦参碱与人粪肠内菌厌氧培养 24 h 大部分转化成苦参碱,认为氧化苦参碱在肠道腔内逐渐被转化成苦参碱的过程中,两种生物碱均可被吸收。蔡丽云等^[17]报道在氧化苦参碱的大鼠十二指肠和空肠的在体肠灌流液中检测到代谢物苦参碱。董玲娜^[18]报道大鼠 ig 氧化苦参碱 2 mg/kg 的绝对生物利用度为6.79%,如果将其代谢物苦参碱一并计算在内,绝对生物利用度高达81.14%,因此可以将口服氧化苦参碱看做为苦参碱的前药。李晓红^[19]报道大鼠 ig 氧化苦参碱 50、100、200 mg/kg,苦参碱的代谢转化率分别为70.9%、67.6%、65.4%,而大鼠 iv 氧化苦参碱 12.5、25、50 mg/kg 的苦参碱转化率分别为24.9%、23.1%、15.5%。给大鼠分别进行胃、十二指肠、回肠定位给与氧化苦参碱 200 $\mu\text{mol/kg}$,4 h 后在胃肠道内容物中代谢物苦参碱的含量依次为回肠>十二指肠>胃,提示肠道菌参与了氧化苦参碱向苦参碱的还原性转化。犬 iv 氧化苦参碱 15 mg/kg 的苦

参碱转化率为8.87%,ig 氧化苦参碱 30 mg/kg 时苦参碱转化率为43.8%,氧化苦参碱的绝对生物利用度为28.4%,将其代谢物苦参碱一并计算在内的绝对生物利用度达到46.6%,也提示苦参碱是氧化苦参碱的主要代谢物。

2 药动学参数

已经有文献报道了氧化苦参碱在食蟹猴、人体、犬、大鼠、兔体内的药动学参数。

2.1 食蟹猴

王素军等^[14]报道了食蟹猴 iv 和 ig 氧化苦参碱的药动学参数。iv 氧化苦参碱 1 mg/kg 时氧化苦参碱原型及其代谢物苦参碱的消除半衰期($t_{1/2\beta}$)分别为4.23、8.07 h,平均滞留时间(MRT)分别为1.42、5.32 h,血药浓度-时间曲线下面积(AUC)分别为1.44、0.33(mg·h)/L,苦参碱达峰时间($t_{\max}$)为1.33 h,最大血药浓度为0.05 mg/L,可见 iv 氧化苦参碱后其代谢物苦参碱的 $t_{1/2\beta}$ 较其原型延长约1倍,而 MRT 延长约2倍,但 AUC 仅仅是原型的1/4,代谢转化率为6.1%。然而 ig 氧化苦参碱 10 mg/kg 其原型及苦参碱的 $t_{1/2\beta}$ 分别为4.45、1.18 h, $t_{\max}$ 分别为1.00、2.00 h, $C_{\max}$ 分别为0.65、0.50 mg/L, MRT 分别为3.01、3.58 h, AUC 分别为1.66、1.64 (mg·h)/L,苦参碱的代谢转化率为30.7%,与 iv 比较氧化苦参碱转化成苦参碱主要发生在消化道。

2.2 人体

已经有文献报道了人体 im 和口服不同剂型氧化苦参碱的药动学参数^[20-28],见表1。其中费艳秋等^[20]还报道人 im 氧化苦参碱注射液 300 mg 后分布半衰期($t_{1/2\alpha}$)为32.1 min,表观分布容积(V)为51.7 L,清除率(CL)为0.3 L/min。王毅等^[21]报道健康志愿者和慢性乙肝患者 im 氧化苦参碱 400 mg 后 $t_{1/2\alpha}$ 分别为29.8、24.9 min, V 分别为43.6、41.7 L, CL 分别为0.44、0.48 L/min,其他药动学参数见表1。结果表明氧化苦参碱在慢性乙肝患者和健康人体内的药动学过程无显著差异。

表1还列出了人口服氧化苦参碱软胶囊、胶囊、片剂和分散片的药动学参数,从中可以看出氧化苦参碱分散片的药动学参数几乎与其胶囊剂相同,即二者生物等效,也就是说氧化苦参碱根本不需要制成分散片。氧化苦参碱是水溶性好,易吸收的药物,根本没有制成分散片的理论依据,纯粹是我国当时行政监管部门政策失误导致的结果^[29]。

2.3 犬

已经有学者报道了氧化苦参碱给犬 iv 和 ig 不

表1 氧化苦参碱在人体内的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetics parameters of oxymatrine in human

给药方式	剂量/mg	$t_{1/2\beta}$ /h	$C_{\max}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	$t_{\max}/\text{min}$	$\text{AUC}/(\text{min}\cdot\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	MRT/h
im注射液 ^[20]	300	2.17	4.2	23.7	613.1	
im注射液 ^[21] (健康志愿者)	400	2.22	7.09	19.0	938.6	
(慢性乙肝患者)	400	2.36	6.80	23.8	847.2	
po软胶囊 ^[22]	600	2.48	0.79	101.4	199.2	2.86
po软胶囊 ^[23]	900	8.55	3.40	726.6	4 023.6	16.51
	900	7.94	3.48	686.4	3 873.6	16.46
po胶囊 ^[24]	300	1.90	0.53	100.8	128.2	
片剂	300	2.30	0.52	111.6	129.8	
po胶囊 ^[25]	600	1.26	0.84	148.8	145.8	
片剂	600	1.28	0.81	147.0	144.6	
po胶囊 ^[26]	600	1.53	0.73	77.4	159.5	
片剂	600	1.51	0.73	81.0	165.2	
po胶囊 ^[27]	600	2.07	0.37	130.5	72.0	
片剂	600	2.14	0.38	136.5	73.0	
po胶囊 ^[28]	600	2.2	1.05	114.0	227.9	
分散片	600	2.4	0.95	114.0	229.5	

同剂型时的药动学参数^[19,30-38],见表2。其中贺敦伟等^[30]还报道犬iv氧化苦参碱注射液36 mg/kg后 $t_{1/2\alpha}$ 为13.1 min,中央室表观分布容积(V_c)为2.4 L,CL

为0.059 L/min。王素军等^[32]报道犬iv氧化苦参碱6 mg/kg时 $t_{1/2\alpha}$ 为30.6 min。刘继平等^[31]报道犬iv复方苦参注射液1.2 g生药/kg(即iv氧化苦参碱

表2 氧化苦参碱在犬体内的药动学参数

Table 2 Pharmacokinetics parameters of oxymatrine in dogs

给药方式	剂量/(mg·kg ⁻¹)	$t_{1/2\beta}$ /h	$C_{\max}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	$t_{\max}/\text{h}$	$\text{AUC}/(\text{h}\cdot\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	MRT/h
iv注射液 ^[30]	36	1.40	126.3		85.9	
iv苦参注射液 ^[31]	7	1.02	9.2	0.03	6.1	1.2
iv注射液 ^[32]	6	5.22			6.0	3.1
iv注射液 ^[19]	15	1.6(3.6)			23.2(1.9)	1.7(3.6)
ig溶液 ^[19]	30	2.1(3.2)	4.1(1.9)	1.3(3.2)	12.5(9.4)	3.5(4.9)
ig溶液 ^[33]	30	5.5(9.8)	2.4(1.5)	1.0(1.9)	5.8(5.5)	3.2(4.4)
ig胶囊 ^[34]	300 mg/只	1.7(1.6)	7.3(2.4)	1.5(4.2)	23.3(13.1)	3.3(6.0)
生物黏附缓释片	300 mg/只	3.2(2.0)	4.6(1.5)	3.8(6.7)	26.1(11.6)	6.2(7.4)
ig胶囊 ^[35]	300 mg/只	1.7(4.4)	7.0(5.4)	2.4(4.8)	29.1(44.7)	3.8(8.5)
凝胶骨架缓释片	300 mg/只	5.3(7.5)	4.8(3.8)	3.2(6.2)	32.4(45.2)	8.3(12.8)
ig胶囊 ^[36]	300 mg/只	3.7(3.7)		1.2(3.5)	12.5(9.4)	3.4(5.7)
缓释片	300 mg/只	5.2(4.2)		3.4(3.6)	9.2(11.3)	4.8(6.2)
ig片剂 ^[37]	300 mg/只		2.5(0.9)	1.8(2.8)	8.3(4.0)	
缓释片	300 mg/只		1.8(0.8)	3.0(5.3)	8.3(4.0)	
ig片剂6 d ^[37]	600 mg/只		3.6(2.2)	1.6(2.1)	10.4(0.9)	
缓释片	600 mg/只		2.8(1.5)	2.8(3.7)	10.8(0.9)	
ig胶囊 ^[38]	400 mg/只	3.1	3.1	1.6	12.5	3.5
缓释片	400 mg/只	7.5	2.0	2.8	11.3	8.1
ig胶囊6 d ^[38]	400 mg/只		3.7	1.4	19.3	
缓释片	400 mg/只		2.4	3.1	17.5	

4.2 mg/kg)时的 V 为 4 925 L/kg, CL 为 3 442 L/(h·kg)。刘晓红^[19]报道犬 iv 氧化苦参碱 15 mg/kg 后的 CL 为 0.68 L/(h·kg), 稳态表观分布容积(V_{ss})为 1.19 L/kg, 其他药动学参数见表 2。

表 2 还列出了犬 ig 氧化苦参碱溶液、胶囊、片剂、各种缓释片的药动学参数, 从表 2 中可以看出缓释片能延长普通口服制剂的 t_{max} 时间, 降低 C_{max} 浓度。其中王素军等^[33]还报道犬 ig 氧化苦参碱 30 mg/kg 的 CL 为 51.8 L/h, 其代谢物苦参碱的 CL 为 53.4 L/h。刘晓红等^[19]报道给犬 ig 氧化苦参碱 30 mg/kg 的 CL 为 2.45 L/(h·k), V_{ss} 为 8.56 L/kg, 其他药动学参数见表 2, 括号内的数据为氧化苦参碱的代谢物苦参碱的药动学参数。

2.4 大鼠

已经有报道氧化苦参碱给大鼠 iv、ig 和经皮给药的药动学参数^[18-19, 39-43], 见表 3。谢明智等^[15]给大鼠 iv 氧化苦参碱 100 mg/kg 的 $t_{1/2\alpha}$ 为 5 min, $t_{1/2\beta}$ 为 27.0 min。莫李立^[39]还报道给大鼠 iv 氧化苦参碱 2 mg/kg 的 V 为 0.28 L/kg, CL 为 0.55 L/(h·kg)。可是董玲娜^[18]报道大鼠 iv 氧化苦参碱 2 mg/kg 的 V 为 4.43 L/kg, CL 为 16 mL/(min·kg)。刘继平等^[40]报道大鼠 iv 复方苦参注射液(即 iv 氧化苦参碱 7 mg/kg)的 V_c 为 0.13 L/kg, CL 为 0.23 L/(h·kg)。刘苏等^[41]报

道大鼠 iv 氧化苦参碱 25 mg/kg 的 V 为 24.7 L/kg, CL 为 1.39 L/h。刘晓红^[19]报道大鼠 iv 氧化苦参碱 12.5、25、50 mg/kg 的 V_{ss} 分别为 2.16、1.81、1.37 L/kg, CL 分别为 1.96、1.70、1.51 L/(h·kg)。而 ig 氧化苦参碱 50、100、200 mg/kg 的 V_{ss} 分别为 26.0、29.0、37.2 L/kg, CL 分别为 11.8、10.9、12.1 L/(h·kg)。大鼠 ig 氧化苦参碱 125 mg/kg 的 V 为 4 549 L/kg, CL 为 1 368 L/h^[41]。大鼠 ig 氧化苦参碱 10 mg/kg 的 V 为 2.55 L/kg, CL 为 4.79 L/(h·kg)^[39]。大鼠 ig 氧化苦参碱 2 mg/kg 的 V 为 117.3 L/kg, CL 为 211 mL/(min·kg)^[18]。李素梅^[43]比较了大鼠 iv 氧化苦参碱 15 mg/kg 的溶液剂、普通脂质体、PEGs 脂质体的药动学参数, $t_{1/2\alpha}$ 分别为 0.17、0.28、0.51 h, V_c 分别为 57.00、39.75、43.64 mg/L, CL 分别为 2.32、0.65、0.36 mg/L, $t_{1/2\beta}$ 和 AUC 见表 3, 氧化苦参碱 PEGs 脂质体的 $t_{1/2\beta}$ 和 AUC 分别是氧化苦参碱溶液的 5.66 倍和 6.49 倍, 是氧化苦参碱普通脂质体的 2.33 倍和 1.79 倍, 说明脂质体在很大程度上提高了氧化苦参碱在大鼠体内的生物利用度。

2.5 兔

刘晓东等^[12]报道给兔 iv 氧化苦参碱 50 mg/kg 的 $t_{1/2\beta}$ 为 33.5 min, MRT 为 39.6 min, CL 为 53.0 mL/(min·kg), V_{ss} 为 1.91 L/kg, V_c 为 2.45 L/kg, 游离态氧化苦参碱 V_{ss} 为 2.45 L/kg。给兔 iv 氧化苦

表 3 氧化苦参碱在大鼠体内的药动学参数

Table 3 Pharmacokinetics parameters of oxymatrine in rats

给药方式	剂量/(mg·kg ⁻¹)	$t_{1/2\beta}$ /h	C_{max} /(mg·L ⁻¹)	t_{max} /min	AUC/(h·mg·L ⁻¹)	MRT/h
iv 溶液 ^[18]	2	3.0(4.2)			7.5(1.9)	2.3(4.3)
iv 溶液 ^[39]	2	2.3			2.9	1.6
iv 苦参注射液 ^[40]	7	1.1	17.0	19.8	8.8	1.9
iv 溶液 ^[41]	25	1.3			19.9	1.8
iv 溶液 ^[42]	80		148	7.5	60.1	2.0
iv 溶液 ^[19]	12.5	1.2(3.1)			6.5(2.2)	1.0(2.7)
	25	1.1(3.8)			14.9(4.3)	1.1(3.0)
	50	1.2(3.4)			33.8(5.8)	0.9(2.8)
iv 溶液 ^[43]	15	1.4			6.4	
脂质体	15	3.3			23.2	
PEGs 脂质体	15	7.7			41.7	
ig 溶液 ^[18]	2	6.4(4.2)	0.06(0.60)	7.5(80.0)	5.9(7.1)	10.0(4.2)
ig 溶液 ^[39]	10	2.6	0.81	62.4	2.3	3.1
ig 溶液 ^[41]	125	1.9	2.28	75.0	9.3	3.4
ig 溶液 ^[19]	50	1.6(2.2)	1.82(3.38)	37.8(75.0)	4.8(10.5)	2.3(3.0)
	100	1.8(2.4)	3.43(6.12)	42.6(79.8)	9.2(18.0)	2.7(3.1)
	200	2.0(2.7)	5.08(8.82)	40.2(79.8)	16.7(29.5)	3.1(3.3)
经皮给药 ^[42]	1 g/4 cm ²		51.7	430	115.7	5.77

参碱 25、50、100 mg/kg 的 $t_{1/2\alpha}$ 分别为 4.0、5.3、6.6 min, $t_{1/2\beta}$ 分别为 25.7、33.4、29.8 min, V 分别为 1.71、1.98、2.15 L/mg, V_c 分别为 0.663、0.655、0.874 L/kg, 与给药剂量关系不大, 且分布和消除非常迅速^[44]。他们又给兔 iv 氧化苦参碱 20、40 mg/kg, 仍然发现氧化苦参碱的半衰期短, 消除速度快, V_c 分别为 0.313、0.295 L/kg, 即分布范围小, 主要集中于血液^[45]。

仇峰等^[46]报道给兔 iv 氧化苦参碱 40 mg/kg 的 $t_{1/2\alpha}$ 为 9.5 min, $t_{1/2\beta}$ 为 143.6 min, CL 为 34 mL/(min·kg), AUC 为 1 409 (min·mg)/L。张梦等^[47]报道给兔 iv 普通氧化苦参碱脂质体或乳糖脂修饰氧化苦参碱脂质体 13.4 mg/kg, 测得 $t_{1/2\alpha}$ 分别为 13.61、17.58 min, $t_{1/2\beta}$ 分别为 185.23、178.43 min, AUC 分别为 4 189.31、6 210.26 (min·μg)/mL, 说明氧化苦参碱制成乳糖脂修饰脂质体后 AUC 值明显增大, 氧化苦参碱在体内的滞留时间明显延长。

3 体内过程

3.1 吸收与分布

费艳秋等^[20]报道 18 例志愿者 im 氧化苦参碱注射液 300 mg 的吸收半衰期 ($t_{1/2Ka}$) 为 8.5 min。王毅等^[21]报道 10 例志愿者 im 氧化苦参碱注射液 400 mg 的 $t_{1/2Ka}$ 为 4.59 min, 而 8 例乙型肝炎患者 im 氧化苦参碱注射液 400 mg 的 $t_{1/2Ka}$ 为 7.17 min。

莫李立^[39]采用人结肠腺癌 Caco-2 细胞单层模型进行药物吸收试验, 发现氧化苦参碱在 Caco-2 细胞吸收方向 (绒毛面到基底面) 的表观渗透系数 (P_{app}) 为 6.39×10^{-6} cm/s, 低于分泌方向 (基底面到绒毛面) 的 P_{app} 的 11.28×10^{-6} cm/s, 氧化苦参碱的外排速率为 1.76。张海等^[48]报道氧化苦参碱在 Caco-2 细胞中的渗透速率常数为 0.94。张蕾等^[49]报道苦参总碱中的氧化苦参碱在 Caco-2 细胞吸收方向的 P_{app} 为 3.87×10^{-6} cm/s, 分泌方向的 P_{app} 为 2.75×10^{-6} cm/s, 表观渗透速率常数为 0.71。都提示 P-糖蛋白没有参与氧化苦参碱的外排。

刘磊等^[50]采用大鼠离体肠管外翻肠囊法, 测得 500 mg/L 浓度的氧化苦参碱在 2 h 内空肠、回肠、十二指肠、结肠的吸收量依次为 338.5、318.8、228.0、201.5 μg/h, 即大鼠小肠各肠段对氧化苦参碱的吸收均无特异性。

王素军等^[51]采用结扎胆总管的大鼠在体肠管灌流法测得氧化苦参碱质量浓度 4、20、100、500 mg/L 时, 在大鼠小肠循环灌流 3 h 后的吸收量随着浓度的增加而增大, 表观吸收速率常数 K_a 均在 0.42~

0.44/h, 药物吸收无浓度饱和现象, 即氧化苦参碱在小肠的吸收主要表现为被动扩散机制。3 h 的肠管分段循环灌流测得的吸收速率常数按空肠、回肠、十二指肠、结肠的顺序依次下降, 分别为 0.237、0.225、0.200、0.062, 即氧化苦参碱在结肠以上小肠各部位皆有良好的吸收, 在结肠也有一定的吸收。蔡丽云等^[31]采用大鼠在体肠灌流模型进行实验, 也发现氧化苦参碱的表观渗透系数和吸收率与其浓度 (100、200、400 μmol/L) 无关, 即为被动吸收, 吸收量大小顺序为十二指肠 > 空肠 > 回肠 > 结肠。莫李立^[39]还采用大鼠原位肠-肝血管灌流模型进行实验, 发现 1 g/L 氧化苦参碱灌流的吸收率为 8.30%, 大鼠 ig 氧化苦参碱 10 mg/kg 的绝对生物利用度为 15.69%。

李晓红^[19]对氧化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, 均发现肠吸收氧化苦参碱均因 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 细胞对氧化苦参碱及其代谢物苦参碱的摄入, 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。各肠段给与氧化苦参碱均能吸收, 无特异性吸收部位。表观渗透系数不受氧化苦参碱浓度的影响, 吸收顺序为空肠 > 十二指肠 > 回肠 > 结肠。给大鼠分别进行胃、十二指肠、回肠定位给药, 氧化苦参碱剂量为 200 μmol/kg, 给药 4 h 后胃内容物中仍有给药量的 90.3% 的原型药, 此时其代谢物苦参碱的量占 2.07%, 二者相加为给药量的 92.4%; 在回肠内容物中氧化苦参碱和苦参碱的总量仅为给药量的 48.0%。在胃肠道内容物中氧化苦参碱代谢物苦参碱的含量高低依次为回肠 > 十二指肠 > 胃。氧化苦参碱经胃或十二指肠给药后, 进入胃壁的量均高于苦参碱, 但随着时间的延长, 二者含量差异减少; 氧化苦参碱经回肠给药后 2 h, 在回肠壁中的含量低于苦参碱, 说明氧化苦参碱在回肠中的代谢程度最大。氧化苦参碱和苦参碱在胃肠壁中的总含量: 胃中为 (85±10) nmol/g、十二指肠中为 (128±15) nmol/g、回肠中为 (266±30) nmol/g, 说明胃肠道各段都能吸收氧化苦参碱和苦参碱, 且氧化苦参碱和苦参碱的血浆浓度的变化与在胃肠

道中的分布规律基本一致,氧化苦参碱吸收进入体循环的量随着胃肠道内容物的pH值增高而增加。在不同肠段定位给药组中,肝中的氧化苦参碱含量均明显低于苦参碱,肝中的苦参碱含量以回肠给药组最高,十二指肠给药组其次,胃给药组最低,且肝苦参碱的浓度均高于血浆中浓度,说明氧化苦参碱的代谢物苦参碱主要分布在肝脏^[19]。这与谢明智等^[15]的报道相一致。刘继平等^[52]报道大鼠iv复方苦参碱注射液2 g生药/kg,其中氧化苦参碱在各组织中的分布量依次为肾/肺>肌肉>肠/胃>心/脾>子宫>脂肪/睾丸>脑/肝,而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。

董玲娜^[18]报道超滤法测得氧化苦参碱的大鼠血浆蛋白结合率为4.80%~8.95%,苦参碱的大鼠血浆蛋白结合率为5.10%~10.55%。而刘晓东等^[12]报道平衡透析法测得氧化苦参碱与兔血浆蛋白结合率为21.9%,苦参碱与兔血浆蛋白结合率为74.9%。徐香玉等^[53]报道牛血清白蛋白大分子上存在可结合氧化苦参碱分子的两类位点。氧化苦参碱与第一类位点相结合时平衡常数 K_1 为 $(2.14\pm0.31)\times10^5$,标准摩尔焓变 ΔH_1 为 (-1.07 ± 0.50) kJ/mol,标准摩尔吉布斯自由能变 ΔG_1 为 (-30.4 ± 0.4) kJ/mol,最大可结合位点数 N_1 为 10.0 ± 0.2 ,此结合过程是以熵驱动为主的焓熵协同驱动过程。氧化苦参碱与牛血清白蛋白的第二类位点相结合时的平衡常数 K_2 为 $(6.84\pm0.32)\times10^3$,标准摩尔焓变 ΔH_2 为 (1.91 ± 0.03) kJ/mol,标准摩尔吉布斯自由能变 ΔG_2 为 (-21.9 ± 0.4) kJ/mol,最大可结合位点数 N_2 为 (25.0 ± 0.3) ,此结合过程是熵驱动过程。在两类结合过程中氧化苦参碱与牛血清白蛋白的相互作用均导致了蛋白质二级结构中 β -折叠结构单元的含量增加,有序性增强。

郑智武^[54]报道给小鼠iv磁性聚乳酸羟基乙酸氧化苦参碱纳米粒10 mg/kg,与iv同剂量普通氧化苦参碱溶液比较,磁性纳米粒可增强氧化苦参碱在肝脏中的分布,减少在心、肺、肾等脏器中的分布,如果再在小鼠肝区外加磁场,氧化苦参碱在肝脏中的分布进一步增加,而在心、肺、肾等脏器中的分布进一步减少,可成为治疗肝病的靶向制剂。柴宁莉等^[55]报道精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸三肽序列偶联的氧化苦参碱脂质体在肝纤维化大鼠的肝脏星状细胞中的分布显著高于氧化苦参碱普通脂质体,且诱导肝星状细胞凋亡的作用也强于氧化苦参碱普通

脂质体。胡茂华^[56]采用乳糖酰磷脂酰乙醇胺制成主动靶向氧化苦参碱脂质体,进行组织分布实验,发现给小鼠iv 36.4 mg/kg氧化苦参碱溶液、氧化苦参碱普通脂质体或氧化苦参碱乳糖脂修饰脂质体后,氧化苦参碱乳糖脂修饰脂质体在靶组织肝脏中的分布明显高于普通脂质体和水溶液;在非靶组织肾脏中的分布明显低于普通脂质体和水溶液;在非靶组织心脏中的分布与普通脂质体相同,明显低于其水溶液;在非靶组织脾、肺中的分布与普通脂质体相同,明显高于其水溶液,也就是说氧化苦参碱乳糖脂修饰脂质体对肝脏的特异性分布高于其普通脂质体和水溶液。

3.2 代谢与排泄

苦参碱是氧化苦参碱的最主要代谢物,其中以口服给药时苦参碱转化率最高,这是因为在吸收前肠道菌将氧化苦参碱大量转化成苦参碱(氧化苦参碱在胃肠道的代谢量随着菌群的增加、厌氧环境加剧而增加)造成的。在大鼠体内氧化苦参碱被肝脏和胃肠道菌群代谢的比例约为1:2,在犬体内比例约为1:4^[19]。

陈勇等^[57]报道大鼠ip氧化苦参碱40 mg/kg后24 h尿液中可检测到氧化苦参碱及其6种I相氧化和还原代谢物苦参碱、槐果碱、2,3-脱氢苦参碱、9,10-脱氢苦参碱、2,3,9,10,13,14-脱氢苦参碱和14-羟基氧化苦参碱,其中苦参碱是主要代谢物,未发现II相代谢物。刘晓红^[19]报道大鼠iv氧化苦参碱350 μ mol/kg后48 h的胆汁中可检测到氧化苦参碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐果碱、9,10-脱氢槐果碱、3,4,7,8-脱氢槐果碱、14-羟基苦参碱、羰基还原成羟基的氧化苦参碱,在iv后6和48 h的胆汁中14-羟基苦参碱排出量分别占给药量的0.10%和0.18%,也未发现II相代谢物。在大鼠和犬的血浆中均未发现除苦参碱外的其他代谢物。大鼠离体肝灌流实验发现肝细胞可主动摄取氧化苦参碱,氧化苦参碱在肝脏的 $t_{1/2}$ 和MRT随着药物浓度提高而延长,CL随着药物浓度提高而降低,代谢物苦参碱的转化率随着氧化苦参碱浓度提高而显著降低;氧化苦参碱1、5、20、80 μ mol/L灌流2 h的氧化苦参碱累积胆汁排泄量随着浓度提高而降低:分别为42.9%、35.3%、32.4%、24.0%,而代谢物苦参碱的胆汁排泄量无明显改变:分别为0.63%、0.67%、0.69%、0.76%;在肝损伤的离体大鼠肝灌流中氧化苦参碱的 $t_{1/2}$ 和MRT明显延长,CL明显降低而苦参碱的转化率显著降低,胆汁流量明显增加(即具有利胆作用),但其中

的氧化苦参碱胆汁排泄量明显减少,提示氧化苦参碱的胆汁排泄由转运蛋白介导并依赖胆汁的生成;CYP450诱导剂苯巴比妥使氧化苦参碱在肝脏的AUC明显降低,苦参碱转化率明显提高,氧化苦参碱胆汁排泄量明显减少,苦参碱累积胆汁排泄量明显增加;代谢抑制剂2,4-二硝基苯酚加入灌流液中后几乎未见胆汁生成,氧化苦参碱 $t_{1/2}$ 和MRT明显延长,苦参碱转化率显著降低;拉米夫定对氧化苦参碱在离体大鼠肝脏中的药动学参数(包括代谢物苦参碱及在胆汁中的排泄)均无明显影响,对犬ig或iv氧化苦参碱的药动学参数及苦参碱转化率也均无明显影响。在大鼠不同肠段定位给药实验中,氧化苦参碱累积胆汁排泄量明显高于代谢物苦参碱,氧化苦参碱胆汁排泄量以回肠给药最高,其次为十二指肠给药,经胃给药最少,氧化苦参碱在胆汁中的浓度明显高于血浆浓度和肝中浓度,说明氧化苦参碱主要经胆汁排泄并存在明显的肠肝循环;大鼠iv氧化苦参碱350 $\mu\text{mol/kg}$,给药后6 h内氧化苦参碱原型在胆汁中累积排泄量占给药量的30.2%、48 h内排出31.6%,而其代谢物苦参碱在6 h内胆汁中累积排泄量仅占给药量的1.7%、48 h内排出2.0%,也说明氧化苦参碱主要经胆汁排泄。

刘晓红^[19]还采用大鼠肝微粒体体外代谢模型进行实验,发现辅助因子NADH或NADPH可促进大鼠肝微粒体将氧化苦参碱代谢成苦参碱,厌氧环境可加速氧化苦参碱代谢,提示氧化苦参碱在肝微粒体中的还原反应是由CYP450的血红素部分介导的、NAD(P)H依赖性还原反应,且可被空气中的氧气所抑制。在厌氧条件下并加热使肝微粒体失活后对氧化苦参碱的代谢并没有完全消失,说明氧化苦参碱还被非酶代谢。大鼠肝胞浆液对氧化苦参碱的代谢与在肝微粒体中相似。张海等^[48]报道氧化苦参碱在大鼠肝微粒体中的 $t_{1/2}$ 为1.084 h。董玲娜^[18]报道氧化苦参碱在人的肝脏与肠道微粒体中也被代谢生成苦参碱,苦参碱的生成速率分别为 (1.49 ± 0.24) 、 $(0.46 \pm 0.05) \text{ nmol}/(\text{min} \cdot \text{mg})$,氧化苦参碱的清除率分别为 0.0067 、 $0.0031 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{mg})$,在肝微粒体中的代谢速率和清除率均大于在肠微粒体。进一步研究发现CYP1A2抑制剂马来酸氧氟沙明、CYP2C8抑制剂槲皮素、CYP2C9抑制剂盐酸胺碘酮、CYP2D6抑制剂奎尼丁、CYP2E1抑制剂二乙基二硫代氨基甲酸均不显著影响苦参碱的生成,CYP3A抑制剂酮康唑或CYP2C19抑制剂奥美拉唑能显著减少苦参碱的生成,由于酮康唑能使苦参碱

生成减少50%以上,说明CYP3A主要参与氧化苦参碱的代谢过程。又采用人源重组化CYP亚酶纯酶进行实验,发现CYP3A4组的苦参碱生成量显著高于其他CYP1A2、1B1、2D6、2C19、3A5、2C8、2B6、2A6、1A1、2E1各组,说明CYP3A4主要负责氧化苦参碱代谢生成苦参碱。

肝微粒体中CYP450,尤其是其中的CYP3A、CYP3A4、CYP2C19亚酶能显著促进氧化苦参碱代谢成苦参碱,反过来氧化苦参碱也是CYP450的诱导剂。袁宸等^[58-59]报道给小鼠连续4 d,ig氧化苦参碱25、50、100 mg/kg ,均能明显提高小鼠肝脏CYP450的含量,并增强N-及O-脱甲基酶和苯并芘羟化酶的活性,但对细胞色素b5的含量和细胞色素C还原酶活性无明显影响,形态学观察发现氧化苦参碱可使肝细胞滑面内质网增生。因此当氧化苦参碱与其他药物联用时应该考虑到药物相互作用:如氧化苦参碱诱导CYP450,促进戊巴比妥钠代谢,从而显著缩短小鼠戊巴比妥钠睡眠时间^[58]。又如氧化苦参碱诱导CYP450,促进无抗癌活性的环磷酰胺转化成有抗癌活性的环磷酰胺烷化物,从而提高了环磷酰胺的抗癌活性^[59]。CYP2C19虽然可促进氧化苦参碱代谢成苦参碱,但10 mg/L 氧化苦参碱能使大鼠肝微粒体中的CYP2C19酶活性降低35.39%^[60]。张斌等^[61]报道给大鼠连续14 d ig氧化苦参碱100 mg/kg 不明显影响右美沙芬在尿中和肝微粒体中的去甲右美沙芬的代谢率,提示氧化苦参碱不影响CYP2D6的酶活性。

刘继平等^[62]报道给大鼠iv复方苦参注射液2 g生药/kg,24 h内胆汁中氧化苦参碱排泄曲线逐渐走平,72 h内尿液中氧化苦参碱排泄曲线基本达到平台,认为氧化苦参碱主要是通过肾脏以尿排泄为主。胆汁中的排泄可通过肝肠循环方式再次进入体循环以尿排泄。谢明智等^[15,63]报道大鼠im氧化苦参碱后尿中排出大量原型药,24 h内占排出总量的85.3%。大鼠ig氧化苦参碱后尿排出以苦参碱为主,24 h内占排出总量的80.1%。人口服氧化苦参碱380 μmol ,24 h尿中排出给药量的41.1%~70.1%,其中12.9%~32.9%是氧化苦参碱,大便中排泄的苦参碱比氧化苦参碱多。

4 结语

氧化苦参碱是一种亲水性很强的弱碱性药物,较难透过生物膜屏障,因此进入机体的氧化苦参碱主要由胆汁和尿液排泄,在肝脏分布不多。氧化苦参碱易被还原成苦参碱,肠道菌在厌氧条件下更易

将氧化苦参碱代谢成活性更高的苦参碱,肝细胞和肠细胞也能将氧化苦参碱代谢成苦参碱,因此在口服给药时可将氧化苦参碱看做为苦参碱的前药。苦参碱主要分布在肝脏。苦参碱毒性虽然较氧化苦参碱大^[3],但在临床上治疗肝病时苦参碱静滴剂量为150 mg/d、口服剂量一般为200 mg、3次/d^[64-66],而氧化苦参碱静滴剂量一般为600 mg/d,口服剂量为200~300 mg、3次/d^[46]。在静滴时苦参碱剂量远小于氧化苦参碱,而口服时苦参碱剂量与氧化苦参碱接近。根据上述药动学资料,笔者建议临床医生在治疗肝病时利用苦参碱主要分布在肝脏的特点,注射给药时用苦参碱,口服给药时选用氧化苦参碱。

进入21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。为了尽快控制住病毒,应该立即采取行动,研制和开发防治冠状病毒的新药。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。苦参碱和氧化苦参碱还有肺保护和抗肺纤维化以及平喘作用^[2,4-7,67],槐果碱也具有肺保护和平喘作用^[68],可以先试用这3种苦参碱类药物,治疗包括新冠病毒在内的病毒性肺炎,本文综述的氧化苦参碱药动学资料,供医药工作者参考。

最近杨明炜等报道^[69]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例新型冠状病毒性肺炎(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多尔和克立芝;平均住院时间为25.9 d,临床有效率达100%。笔者建议临床医生可以大胆地将苦参碱和氧化苦参碱试用于临床防治新冠病毒性肺炎。

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.苦参碱类生物碱的毒性研究进展[J].药物评价研究,2018,41(4):682-691.
- [4] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的临床评价[J].药物评价研究,2019,42(9):1871-1880.
- [5] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱治疗肝纤维化的临床评价研究进展[J].药物评价研究,2019,42(12):2484-2491.
- [6] 曹建,魏润杰,邓茹芸,等.苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤作用机制研究进展及展望[J].中草药,2019,50(3):753-760.
- [7] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱对呼吸系统患者临床治疗的药理作用的研究进展[J].抗感染药学,2019,16(9):1473-1477,1491.
- [8] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱对皮肤疾病的药理作用与临床应用研究进展[J].药物评价研究,2020,43(4):790-796.
- [9] 张明发,沈雅琴.苦参碱和氧化苦参碱抗大肠癌药理作用研究进展[J].药物评价研究,2020,43(6):1189-1196.
- [10] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱抗上消化道肿瘤作用的研究进展[J].药物评价研究,2020,43(5):964-968.
- [11] 杜松,邓英杰,梁伟.氧化苦参碱的理化常数[J].沈阳药科大学学报,2006,23(2):80-83,112.
- [12] 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关系[J].中国药科大学学报,1987,18(3):216-218.
- [13] 贾敏鸽,孙文基.苦参及其复方中苦参碱与氧化苦参碱的转化研究[J].药物分析杂志,2003,23(2):90-93.
- [14] 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.
- [15] 谢明智,周文正,张瑛.氧化苦参碱的代谢[J].药学学报,1981,16(7):481-487.
- [16] 王明雷,周秋丽,王本祥.氧化苦参碱肠内菌代谢及吸收入血活性成分的研究[J].中国中药杂志,2001,26(4):272-274.
- [17] 蔡丽云,吴莉莉,于小明,等.氧化苦参碱在大鼠肠道的吸收与代谢机制[J].药学报,2015,50(10):1336-1341.
- [18] 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.
- [19] 李晓红.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.
- [20] 费艳秋,安富荣,孙黎,等.苦参素注射液的人体药动学[J].中国医院药学杂志,2003,23(1):21-22.
- [21] 王毅,孟根达莱,郑文艳,等.氧化苦参碱在乙肝患者体内的药动学[J].中国临床药理学杂志,2003,12(4):228-230.
- [22] 栗志文,马小亚,王美纳,等.苦参素软胶囊的人体药代动力学研究[J].西北药学杂志,2004,19(4):149-151.
- [23] 马小亚,王美纳,何腾龙,等.两种苦参素软胶囊的人体生物等效性研究[J].医药导报,2005,24(5):363-366.
- [24] 周燕文,刘倩,石全,等.苦参素片健康人体药动学及生物等效性研究[J].中国药房,2005,16(23):1799-1801.
- [25] 常萍,袁永荣,王本杰.苦参素片人体生物等效性研究[J].山东大学学报:医学版,2004,42(4):484-486.
- [26] 靳怡然,杜英峰,许慧君.苦参素片与苦参素胶囊的药

- 动力学和生物等效性研究[J]. 中国药房, 2009, 20(33): 2616-2618.
- [27] 李俊生, 鲍玉琳. 苦参素片、苦参素胶囊人体生物等效性研究[J]. 中国医师, 2004, 7(8): 582-584.
- [28] 王 荣, 王晓娟, 顾 宜, 等. 苦参素分散片的生物等效性研究[J]. 解放军药学学报, 2006, 22(2): 103-105.
- [29] 张明发. 关于对《中国药典》分散片剂型有关标准规定的探讨[J]. 抗感染药学, 2014, 11(1): 19-24.
- [30] 贺敦伟, 尹莉芳, 张陆勇, 等. 苦参素注射液在犬体内的药动学过程[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(8): 691-692.
- [31] 刘继平, 薛 梅, 黄 鑫, 等. 岩舒注射液4种生物碱类成分Beagel犬体内药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(12): 1845-1849.
- [32] 王素军, 王广基, 李晓天, 等. HPLC-MS法测定Beagel犬血浆中氧化苦参碱及其药代动力学[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(7): 751-754.
- [33] 王素军, 王广基, 李晓天, 等. LC-MS法研究血浆中氧化苦参碱及其代谢物在犬体内的药代学[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(2): 133-135.
- [34] 尹莉芳, 王广基, 张陆勇, 等. 氧化苦参碱生物黏附缓释片在Beagel犬体内的药动学[J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(6): 523-525.
- [35] 李宗伟, 李国锋, 张健泓. 苦参素凝胶骨架缓释片的Beagel犬药动学研究[J]. 中药材, 2010, 33(8): 1293-1296.
- [36] 王素军, 王广基, 李晓天, 等. 氧化苦参碱缓释片在犬体内的代谢及其相对生物利用度[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(2): 129-131.
- [37] 梁茂植, 谢守德, 南 峰, 等. 苦参素缓释片在Beagel犬的生物等效性研究[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(4): 18-21.
- [38] 李艳辉, 邓树海, 万发里, 等. 氧化苦参碱缓释片在犬体内的药物动力学[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(10): 632-634.
- [39] 莫李立. 大鼠原位肠-肝血管灌流模型在药物吸收方面的优化与验证[D]. 广州: 广东药学院, 2012.
- [40] 刘继平, 薛 梅, 黄鑫江, 等. 复方苦参注射液4种生物碱大鼠体内药动学研究[J]. 西北药学杂志, 2012, 27(1): 57-60.
- [41] 刘 苏, 秦 晶, 陆伟根, 等. 氧化苦参碱在大鼠体内药代动力学特征[J]. 中成药, 2011, 33(6): 962-965.
- [42] 何治芬, 汤 湛, 尹丽娜, 等. 氧化苦参碱凝胶体外经皮渗透及大鼠药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(11): 1336-1342.
- [43] 李素梅. 氧化苦参碱PEGs脂质体的研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2011.
- [44] 黄圣凯, 刘晓东, 袁惠南, 等. 氧化苦参碱在兔体内的药代动力学[J]. 中草药, 1987, 18(9): 402-403.
- [45] 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]. 药学报, 1992, 27(8): 572-576.
- [46] 仇 峰, 何仲贵, 李好枝. IP-RPHPLC法测定兔血浆中氧化苦参碱的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19(5): 328-331.
- [47] 张 梦, 柯玲玲, 唐直捷, 等. 乳糖脂修饰氧化苦参碱脂质体在家兔体内的药代动力学研究[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(10): 1777-1781.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 李 磊, 刘晓红, 王冬梅, 等. 氧化苦参碱在大鼠离体小肠各肠段吸收的研究[J]. 中国药理学杂志: 网络版, 2004, 2(2): 31-34.
- [51] 王素军, 王广基, 李晓天, 等. 氧化苦参碱大鼠肠道吸收机理及吸收部位的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(12): 1326-1329.
- [52] 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.
- [53] 徐香玉, 孙祥军, 刘 敏, 等. 氧化苦参碱与牛血清白蛋白相互作用的热力学研究[J]. 化学学报, 2009, 67(18): 2155-2158.
- [54] 郑智武. 磁性纳米粒靶向增强氧化苦参碱抗肝纤维化作用初步研究[D]. 上海, 第二军医大学, 2008.
- [55] 柴宁莉, 徐世平, 石 卉, 等. 氧化苦参碱减轻大鼠肝纤维化的机制研究[J]. 中国医药导报, 2012, 9(30): 16-18.
- [56] 胡茂华. 主动靶向氧化苦参碱脂质体的制备和药物动力学研究[D]. 重庆, 重庆医科大学, 2009.
- [57] 陈 勇, 陈怀侠, 杜 鹏, 等. LC/MS分析大鼠体内氧化苦参碱及其主要代谢物[J]. 药学报, 2005, 40(8): 740-745.
- [58] 袁 霖, 吕式琪, 姚 娟. 氧化苦参碱对小鼠肝微粒体药物代谢酶的诱导作用[J]. 首都医学院学报, 1987, 8(1): 23-25.
- [59] 袁 霖, 吕式琪, 姚 娟. 氧化苦参碱对环磷酰胺抗癌活性和毒性的影响[J]. 药学报, 1987, 22(4): 245-249.
- [60] 吴 慧, 杨培民, 张平平, 等. 抗肿瘤药氧化苦参碱对CYP2C19酶活性的影响[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(21): 2544-2546, 2551.
- [61] 张 斌, 于卫江. 氧化苦参碱对大鼠CYP2D6酶的影响[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(10): 66-67, 69.
- [62] 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.
- [63] Xie M Z, Zhou W Z, Zhang Y. Oxymatrine metabolic fate[J]. Chin Med J, 1983, 96(2): 145-150.
- [64] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对病毒性肝炎临床疗效评价的研究进展[J]. 抗感染药学, 2019, 16(1): 5-9.
- [65] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对病毒性肝炎治疗药物协同作用疗效的评价进展[J]. 抗感染药学, 2019, 16(2): 185-189.
- [66] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对肝纤维化患者临床疗效的再评价[J]. 抗感染药学, 2019, 16(3): 371-375.
- [67] 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.
- [68] 张明发, 沈雅琴. 槐果碱对呼吸和消化系统疾病的临床药理作用研究进展[J]. 抗感染药学, 2020, 17(5): 609-614.
- [69] 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.