

和厚朴酚的药动学研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 和厚朴酚具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗氧化和抗衰老作用, 对消化、神经、心血管和呼吸系统等均有明显的药理活性。和厚朴酚是一种疏水性联苯酚类结构化合物, 难溶于水, 易溶于脂, 在胃肠道吸收较差, 但分布广泛, 50%以上口服剂量的和厚朴酚经胃肠道排出体外, 40%以上的和厚朴酚经代谢后排出体外。通过综述和厚朴酚药动学参数, 体内过程, 总结和厚朴酚的药动学研究进展, 为合理用药提供参考。

关键词: 和厚朴酚; 药动学; 药理作用; 合理用药

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 08-1689-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.031

Research progress on pharmacokinetics of honokiol

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: Honokiol has widespread bioactivities, including anti-bacteria, anti-virus, anticancer, anti-inflammation, antioxidation and anti-aging, and has significant pharmacologic activities to alimentary system, nervous system, cardiovascular system and respiratory system. Honokiol is a hydrophobic compound of biphenol-type structure, and hardly dissolves in water, and freely dissolves in lipid. Honokiol is poorly absorbed in gastrointestinal tract, and widely distributed. 50% above oral dosage of honokiol is excluded from gastrointestinal tract, and 40% above dosage is excluded by metabolism. The pharmacokinetic parameters and process in body of honokiol are reviewed, and its research advances on pharmacokinetics is summarized, which provides a reference for rational utilization of honokiol.

Key words: honokiol; pharmacokinetics; pharmacologic effect; rational use of drug

药动学与药效学一样也是药理学中的最重要的组成部分之一。临床医生和临床药学工作者可利用药物的吸收、分布、代谢、排泄的药动学资料, 在临床上最大限度地发挥其药效和减少或避免不良反应的发生; 药物开发研究工作者可根据这些药动学资料, 开发速效或长效制剂, 或经化学结构改造合成易吸收或不易代谢等的衍生物新药, 提高药效以取代原始药物。

和厚朴酚(honokiol)为木兰科木兰属植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 或凹叶厚朴 *M. officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils. 的主要有效成分之一, 其含量已成为厚朴药材的重要质量指标^[1]。和厚朴酚具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗氧化和抗衰老作用, 对消化、神经、心血管和呼吸系统等均有明显的药理活性^[2-8]。和厚朴酚

系疏水性联苯酚类化合物, 难溶于水, 口服后在胃肠道吸收较差, 半数以上口服剂量的药物经胃肠道直接排出体外, 40%以上药物经代谢后排出体外^[9]。本文综述和厚朴酚的药动学研究进展, 以期为新药研发企业开发生物利用度高的新型剂型和临床合理用药提供参考。

1 和厚朴酚及含和厚朴酚制剂的血液药动学参数

已有多篇文献报道了大鼠 ig 和厚朴酚原药、和厚朴酚不同制剂、厚朴不同提取物、含厚朴药材复方制剂的血液药动学参数^[9-20], 清除半衰期($t_{1/2\beta}$)、达峰时间($t_{\max}$)、最大血药浓度($C_{\max}$)、血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、平均滞留时间(MRT)、表观分布容积(V)、清除率(CL)见表1。

从表1可以看出不同实验室^[10-12], 即使同一家实验室^[14]的和厚朴酚混悬液在大鼠 ig 给药后的血

收稿日期: 2022-06-08

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

表1 和厚朴酚ig后在大鼠体内的血液药动学参数
Table 1 Pharmacokinetics parameters of ig honokiol in blood of rats

文献	含和厚朴酚制剂	和厚朴酚剂 量/(mg·kg ⁻¹)	$t_{1/2\beta}$ / h	$C_{\max}$ / mg·L ⁻¹	$t_{\max}$ / h	AUC	MRT/ h	V	CL/
徐才兵等 ^[10]	和厚朴酚混悬液	80	14.11	0.70	0.47	5.00 mg·h·L ⁻¹	7.82	211.93 L·kg ⁻¹	11.63 L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹
王俊俊等 ^[11]	和厚朴酚混悬液								
	对正常大鼠	50	4.80	0.872	0.35	3.827 mg·h·L ⁻¹	4.54		
	对糖尿病大鼠	50	3.84	0.615	0.31	3.005 mg·h·L ⁻¹	4.03		
徐振中等 ^[12]	和厚朴酚混悬液	40		0.26	0.53	45.54 mg·min ⁻¹ ·L ⁻¹	1.77		
	和厚朴酚自微乳	40		0.40	0.50	60.76 mg·min ⁻¹ ·L ⁻¹	1.79		
陈一桢等 ^[13]	和厚朴酚混悬液	20	4.40	0.079	0.30	0.139 mg·h·L ⁻¹	3.76		
	和厚朴酚长循环脂质体	20	10.59	0.023	0.13	0.098 mg·h·L ⁻¹	7.32		
吴薇薇 ^[14]	和厚朴酚混悬液	50	1.42	0.302	2.00	1.564 mg·h·L ⁻¹	5.90		
	和厚朴酚纳米粒	50	3.03	2.303	0.33	10.197 mg·h·L ⁻¹	5.14		
	和厚朴酚混悬液	50	0.74	0.159	2.00	0.580 mg·h·L ⁻¹	3.93		
	和厚朴酚固体分散体	50	0.37	1.110	0.50	2.558 mg·h·L ⁻¹	5.11		
	和厚朴酚混悬液	50	0.51	0.347	0.75	1.706 mg·h·L ⁻¹	4.68		
	和厚朴酚环糊精包合物	50	2.31	2.809	0.33	12.044 mg·h·L ⁻¹	3.92		
袁成等 ^[9]	厚朴甲醇提取物	20.55 mg/只	3.28	0.522	0.54	1.008 mg·h·L ⁻¹		18.62 L·kg ⁻¹	3.905 L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹
丁广宇 ^[15]	厚朴生品甲醇提取物	209		1.000	0.25	0.351 mg·h·L ⁻¹	0.739		
	厚朴姜制品甲醇提取物	209		0.881	0.25	0.302 mg·h·L ⁻¹	0.787		
王星晨等 ^[16]	厚朴75%乙醇提取物	7.57	13.49	0.092	0.42	33.26 mg·min·L ⁻¹		207.0 L·kg ⁻¹	0.2 L·min ⁻¹ ·kg ⁻¹
	加苦杏仁75%乙醇提取物	7.57	16.14	0.236	0.44	64.65 mg·min·L ⁻¹		114.6 L·kg ⁻¹	0.1 L·min ⁻¹ ·kg ⁻¹
苏文娟等 ^[17]	厚朴颗粒剂	1.61	8.78	0.59	0.47	95.19 mg·min·L ⁻¹	5.20		0.02 L·min ⁻¹ ·kg ⁻¹
	厚朴三物汤颗粒剂	1.61	5.84	1.97	0.30	406.35 mg·min·L ⁻¹	6.07		0.004 L·min ⁻¹ ·kg ⁻¹
姜丽等 ^[18]	大承气汤	0.61	8.37	0.002	0.40	0.006 mg·h·L ⁻¹	4.37	7.7 mL·h ⁻¹	
马莎莎等 ^[19]	厚朴水煎剂	8	4.56	0.025	1.50	0.185 mg·h·L ⁻¹	8.79	726.80 L·kg ⁻¹	
	半夏厚朴汤	8	2.57	0.038	6.00	0.274 mg·h·L ⁻¹	10.59	293.76 L·kg ⁻¹	
吴巧凤等 ^[20]	黄连香薷饮	0.43	2.12	0.181	1.359	0.864 mg·h·L ⁻¹			

液药动学参数有很大的不同,原因可能与和厚朴酚原药的结晶状态及颗粒大小有关。由于和厚朴酚是低溶解度、高渗透性药物,在水中溶解度较低,严重限制了它在机体内的吸收和利用。

吴薇薇^[14]采用各种不同的方法制备和厚朴酚水溶性粉体并探讨和厚朴酚在水中的溶解度,以提高其ig的生物利用度。研究发现:(1)采用反溶剂沉淀法制成的和厚朴酚纳米粒,在人工胃液中的溶解度为46.52 g·L⁻¹(和厚朴酚原粉为0.06 g·L⁻¹),在人工肠液中的溶解度为60.19 g·L⁻¹(和厚朴酚原粉为0.04 g·L⁻¹)。体外释放研究表明和厚朴酚纳米粒的体外释放率明显高于和厚朴酚原粉,在人工胃液和人工肠液中分别是原粉的20.41倍和26.20倍,给大鼠ig后 $C_{\max}$ 和AUC值分别是原粉的7.62倍和6.52倍。(2)采用溶剂挥发法制成和厚朴酚固体分散体并筛选出泊洛沙姆188载体材料,此种和厚朴酚

固体分散体在人工胃液和人工肠液中的溶解度分别为32.43、34.41 g·L⁻¹,也明显高于和厚朴酚原粉,体外释放率分别是原粉的28.01倍和18.25倍,在大鼠体内的 $C_{\max}$ 和AUC值分别是原粉的6.98倍和4.41倍。(3)采用研磨和共沉淀结合方法制成和厚朴酚包合物并筛选出羟丙基-β-环糊精为包合材料,发现和厚朴酚环糊精包合物在人工胃液和人工肠液中的溶解度分别为53.33、62.22 g·L⁻¹,在人工胃液和人工肠液中的释放率分别是和厚朴酚原粉的48.00和38.76倍, $C_{\max}$ 和AUC分别是原粉的8.12倍和7.05倍,具体药动学参数见表1,和厚朴酚羟丙基-β-环糊精包合物的口服生物利用度为最佳。

苦杏仁75%乙醇提取物可提高厚朴药材75%乙醇提取物中的和厚朴酚的 $C_{\max}$ 、AUC,降低 V 和CL水平,不影响 $t_{1/2\beta}$ 和 $t_{\max}$,提示苦杏仁促进厚朴中的和厚朴酚吸收和降低和厚朴酚在大鼠体内的清

除,从而提高厚朴中的和厚朴酚的口服生物利用度^[16]。

马莎莎等^[19]报道与厚朴水煎剂比较,半夏厚朴汤中和厚朴酚的 $C_{\max}$ 、AUC提高,而 $t_{1/2\beta}$ 和 V 下降,说明半夏厚朴汤中的其他药材促进了和厚朴酚的吸收,提高和厚朴酚的口服生物利用度,但也能促进和厚朴酚的消除,具体药动学参数见表1。

袁成等^[21]报道每只大鼠ig厚朴甲醇提取物混悬液5 mL(相当于原药材25 g,内含和厚朴酚20.55 mg),服药0.25、1、8 h的和厚朴酚血药浓度分别为0.55、0.29、0.05 mg·L⁻¹,说明大鼠ig和厚朴酚的吸收较差,且消除快。袁成等^[22]还报道给每只小鼠连续3个月每天ig厚朴甲醇提取物(含和厚朴酚2.06 mg),观察单次给药、给药1、2、3个月和厚朴酚血药浓度分别为0.42、0.49、0.56、0.59 mg·L⁻¹,和厚朴酚血清浓度随着用药天数增加而不断升高,用药3个月时达到峰值,表明厚朴酚在小鼠体内有蓄积现象。

陈世忠等^[23]报道给大鼠iv和厚朴酚20 mg·kg⁻¹后,血浆药物浓度下降迅速,体内分布快,其快分布相半衰期($t_{1/2}$)为2.765 min,慢分布相 $t_{1/2}$ 为11.917 min,消除相 $t_{1/2}$ 为56.826 min,AUC为295.918 mg·min·L⁻¹,CL为0.068 L·kg⁻¹·min⁻¹。郑春雨等^[24]报道给大鼠匀速iv(3 mL·h⁻¹)和厚朴酚30 g·L⁻¹,其在大鼠血浆中的慢分布相 $t_{1/2}$ 为6.208 min,消除相 $t_{1/2}$ 为102.980 min,AUC为1219.260 mg·min·L⁻¹,CL为0.025 L·min⁻¹, V 为0.722 h·kg⁻¹,也说明和厚朴酚分布快,消除也快。

丁士雯等^[25]给荷瘤裸鼠iv和厚朴酚脂质体20 mg·kg⁻¹,其 $t_{1/2\beta}$ 为49.1 min, $t_{\max}$ 为2.00 min, $C_{\max}$ 为12.915 mg·L⁻¹,AUC为173.073 mg·min·L⁻¹,MRT为21.1 min,CL为0.12 mL·min⁻¹·kg⁻¹, V_{ss} 为2.68 mL·kg⁻¹,说明和厚朴酚脂质体在荷瘤裸鼠体内释药速度较快。

王春艳^[26]给Beagle犬连续4周每天静脉滴注和厚朴酚脂质体4、12、40 mg·kg⁻¹,测得末次给药与首次给药的 $C_{\max}$ 蓄积比分别为0.77、1.22、0.77,AUC蓄积比分别为0.99、1.25、0.70,只有40 mg·kg⁻¹大剂量和厚朴酚脂质体组犬的 $C_{\max}$ 和AUC的蓄积比显著降低,提示和厚朴酚脂质体在犬体内无蓄积性,高剂量时甚至可能促进消除。

2 体内过程

2.1 吸收

丁婉萍等^[27]采用在体大鼠肠段(十二指肠至回肠)回流实验,发现不同浓度的和厚朴提取物β-环糊精包合物(分别含和厚朴酚26.09、32.62、40.77 mg·L⁻¹)回

流1 h的吸收率分别为62.56%、66.28%、62.13%,提示和厚朴酚在大鼠肠内的吸收与和厚朴酚的浓度无关;含和厚朴酚40.77 mg·L⁻¹的厚朴β-环糊精包合物在不同肠段回流1 h,发现大鼠小肠上段(主要为十二指肠)、中段(主要为空肠)、下段(主要为回肠)各肠段对和厚朴酚的吸收百分率分别为32.34%、19.87%、20.95%,说明和厚朴酚在十二指肠的吸收最佳,在空肠和回肠吸收无明显差异,厚朴包合物中的和厚朴酚在肠道内无特定吸收部位,不需特定载体参与,由于和厚朴酚为联苯酚类结构,脂溶性较强,认为和厚朴酚是通过类脂被动扩散途径吸收的。

牛晓晨等^[28]采用大鼠在体单向肠灌流模型也发现厚朴提取物中和厚朴酚的吸收与提取物浓度无关;在大鼠十二指肠段、空肠段、回肠段、结肠段的吸收速率常数(K_a)、表观渗透系数(P_{app})和吸收率均有统计学差异,均为十二指肠>空肠>回肠>结肠,厚朴提取物中的和厚朴酚在大鼠肠道上段的吸收效果更好,越往肠道下段则吸收越差。

黄立华等^[29]也采用大鼠在体单向肠灌流模型测得厚朴90%乙醇提取物(含和厚朴酚0.11 mg·mL⁻¹)肠灌流液的 K_a 和 P_{app} 在十二指肠分别为0.027 6·min⁻¹和2.41×10⁻³ cm·min⁻¹,在空肠分别为0.026 2·min⁻¹和2.47×10⁻³ cm·min⁻¹,在回肠分别为0.024 2·min⁻¹和2.19×10⁻³ cm·min⁻¹,在结肠分别为0.035 7·min⁻¹和3.40×10⁻³ cm·min⁻¹;P-糖蛋白抑制剂维拉帕米能显著提高厚朴提取物中和厚朴酚的 K_a 值,多药耐药相关蛋白-2抑制剂吡哆美辛仅仅有轻度提高和厚朴酚的 K_a 和 P_{app} 值的趋势,认为和厚朴酚不是P-糖蛋白和多药耐药相关蛋白-2的底物。徐栋^[30]报道和厚朴酚对耐药的肿瘤细胞的P-糖蛋白的功能无直接抑制作用,但能浓度和时间相关地抑制耐药肿瘤细胞的P-糖蛋白的表达。

曾宝等^[31]采用和厚朴酚在人肠上皮Caco-2细胞模型中进行体外吸收实验,发现和厚朴酚在50、100、200 μmol·L⁻¹浓度时的双向转运比率(P_{ratio}),即Caco-2细胞分泌方向(基底膜到绒毛面)的 P_{app} BL→AP/吸收方向(绒毛面到基底膜)的 P_{app} AP→BL的比率分别为0.76、0.79、0.79,与和厚朴酚浓度无关;说明肠上皮细胞能吸收和厚朴酚,且以被动转运吸收为主,同时伴有载体介导的转运;维拉帕米不影响和厚朴酚的BL→AP的转运量但能显著提高AP→BL的转运量,使 P_{ratio} 由原来的0.79降至0.48,大大提高肠细胞对和厚朴酚的吸收,说明维拉帕米通过

抑制P-糖蛋白促进Caco-2细胞吸收和厚朴酚,也说明和厚朴酚可通过P-糖蛋白被外排;小檗碱或黄连能促进Caco-2细胞吸收和厚朴酚,抑制和厚朴酚外排^[32]。和厚朴酚虽然是水难溶性药物,但其溶出度高的制剂吸收是良好的。

张瑞涛等^[33]报道促透剂月桂草酮、薄荷醇和二乙二醇单乙基醚P都能促进和厚朴酚的透皮吸收。

2.2 分布

袁成等^[9]报道大鼠单次ig厚朴甲醇提取物混悬液5 mL(相当于每只大鼠ig和厚朴酚20.55 mg),和厚朴酚可广泛分布于各种组织器官:ig后0.25 h大鼠心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、肠、肌肉、脂肪、睾丸、子宫中和厚朴酚的平均质量浓度分别为1.64、27.42、1.90、13.26、2.50、0.25、176、207、0.46、0.14、0.12、0.18 mg·g⁻¹;ig后1 h除睾丸和子宫中药物浓度分别上升至0.200、1.02 mg·g⁻¹外,其他组织器官中的药物浓度均下降,其中肝、脾、肾、胃、脂肪中药物浓度下降明显,均下降50%以上,其中脂肪组织中测不到和厚朴酚;ig后6 h上述组织器官中和厚朴酚质量浓度分别为0.35、0.85、0.37、1.66、1.03、0、3.62、20.05、0.48、0、0.10、0.65 mg·g⁻¹,除肾和肌肉中药物浓度反而升高(其中肌肉中药物浓度达到0.48 mg·g⁻¹,反超药后0.25 h的0.46 mg·g⁻¹)外,其他组织器官的药物浓度均下降,其中较ig后0.25 h药物浓度下降80%以上的组织器官有心、肝、脾、肺、脑、胃、肠、脂肪,脑和脂肪组织中均测不到和厚朴酚,其中与药物排泄相关的肠、胃、肾、肺的原形药物和厚朴酚浓度仍占据高位,提示可能有相当可观数量的原形和厚朴酚从胃肠道、肾、肺排出;并测得和厚朴酚的大鼠血浆蛋白结合率为53.81%。

丁广宇^[15]也报道厚朴生品和厚朴姜制品甲醇提取物给大鼠ig后,其中和厚朴酚均能分布在大鼠胃、小肠、大肠、心、肾、脾、肺、肝中,以ig后6 h进行比较厚朴姜制品中的姜能增加和厚朴酚在心、肾、脾、肺、肝中的含量,降低胃、小肠、大肠中的含量。说明姜可促进厚朴中的和厚朴酚在心、肾、脾、肺、肝组织中的分布,降低在胃、小肠、大肠组织中的分布,提示姜有促进和厚朴酚在胃肠道的吸收和向各组织分布的作用。

郑春雨等^[24]报道给大鼠iv和厚朴酚可在唾液检测到和厚朴酚,并认为给药后腮腺、颌下腺中和厚朴酚浓度与血浆中药物浓度有一定的相关性,表明腮腺和颌下腺唾液样本可被用于和厚朴酚的治疗监测。

李君仪等^[34]给正常大鼠或急性胰腺炎大鼠ig大承气汤10 g·kg⁻¹,测得给药后24 h时的和厚朴酚在正常大鼠大肠、肺、肝、脾、肾、心和胰腺组织中浓度分别为1.2、3.7、1.7、2.7、1.0、1.5、14.5 μg·L⁻¹,在急性胰腺炎大鼠中分别为1.5、2.6、2.0、1.5、0.8、1.7、40.8 μg·L⁻¹,认为和厚朴酚在急性胰腺炎状态下有胰腺组织特异性分布的特点,可能是大承气汤治疗急性胰腺炎大鼠对胰腺起靶向治疗作用的潜在药效成分。

王俊俊等^[11]报道给正常大鼠和2型糖尿病大鼠ig和厚朴酚50 mg·kg⁻¹后糖尿病大鼠血浆中C_{max}和AUC值均较正常大鼠显著降低(见表1),但在肝脏、肾脏和脑中和厚朴酚浓度均高于正常大鼠对照组。

袁成等^[22]报道给小鼠连续3个月ig厚朴甲醇提取物(相当于每天每只小鼠ig和厚朴酚2.06 mg),测得ig单剂量、1、2、3个月的小鼠肾脏和厚朴酚质量浓度分别为1.58、1.94、2.96、2.95 μg·g⁻¹,浓度随着用药天数的增加而提高,肾脏和厚朴酚浓度于用药2个月达到峰值,表明和厚朴酚能蓄积于肾脏,是和厚朴酚长期用药致肾损伤的根本原因。

2.3 代谢与排泄

张小梅^[35]报道ig给药的和厚朴酚在大鼠体内大多数不以原形药物排出体外,主要经葡萄糖醛酸化、硫酸化、葡萄糖醛酸化并硫酸化产物排泄。大鼠ig和厚朴酚160 mg·kg⁻¹后血液中硫酸化和厚朴酚的t_{1/2}为3.549 h、AUC为1.303 mg·h·L⁻¹、MRT为5.120 h。王俊俊等^[11]报道给正常大鼠和2型糖尿病大鼠ig和厚朴酚50 mg·kg⁻¹,糖尿病大鼠血浆中和厚朴酚单葡萄糖醛酸化产物(M2)的C_{max}和AUC值分别为2.785 mg·L⁻¹和6.831 mg·h·L⁻¹明显高于正常大鼠组的1.712 mg·L⁻¹和5.473 mg·h·L⁻¹;M2在糖尿病大鼠组肝脏和肾脏中的浓度高于正常对照组;羟基化的和厚朴酚葡萄糖醛酸化和硫酸化产物(M1)在糖尿病大鼠组肝脏中的浓度高于正常大鼠组。说明糖尿病的病理状态促进了和厚朴酚在大鼠体内的代谢,使和厚朴酚原药在体内量显著减少。

王春艳^[26]给大鼠iv ¹³C标记的和厚朴酚脂质体40 mg·kg⁻¹,从肾脏中除测得原形药物外还测得19种和厚朴酚的II相代谢物(葡萄糖醛酸结合物、硫酸酯结合物、羧酸化合物、乙酰化结合物、甲基化结合物);尿液中代谢物与肾脏中的相似,但以硫酸酯结合物为主,认为在肾脏和尿液中主要代谢途径为硫酸化;但在尿液中还检测到5种I相代谢产物,而肾脏中没有检测到和厚朴酚的I相代谢产物;在大鼠

小肠组织中只发现了20种II相代谢产物,分别是12种氨基酸结合物、4种硫酸酯结合物、4种葡萄糖醛酸结合物,以氨基酸结合物为主;血浆中也只有II相代谢产物,以硫酸酯结合物为主,在尿液和粪便中可检测到I相和II相代谢物,但在粪便中没有检测到和厚朴酚的葡萄糖醛酸结合物,推测iv和厚朴酚后经血液循环进入肠腔或被排入胆汁,经肝肠循环后以II相代谢产物形式被小肠吸收^[36]。

王俊俊^[37]给2型糖尿病大鼠连续8周每天ig和厚朴酚25、50、100 mg·kg⁻¹,均有降高血糖和降高血脂作用,并使糖尿病大鼠肝脏匀浆的细胞色素(CYP)2E1酶活性分别下降11.4%、51.3%和11.2%;和厚朴酚不影响糖尿病大鼠肝微粒体CYP2B酶活性,但能剂量相关地降低因糖尿病升高的CYP2A2、CYP2E1、CYP4A、CYP2C的酶活性;上调肝脏中被下调的有机阴离子转运体-2(Oact2)、有机阴离子转运肽-2b1(Oatp2b1)的基因表达,下调肾脏中的外排转运蛋白乳腺癌耐药蛋白(Bcrp)、多药耐药相关蛋白-4(Mrp4)的基因表达。

黄彧等^[38-39]采用药物代谢酶细胞色素P450(CYP450)亚型酶特异性抑制剂,结合超高效液相色谱-高分辨质谱(UPLC-HRMS)研究50 mmol·L⁻¹和厚朴酚在大鼠肝微粒体中的体外代谢产物,发现CYP2C亚型酶可能是主导和厚朴酚氧化代谢产物的主要CYP450亚型酶,CYP1A2和CYP2E1是主导和厚朴酚羟基化和氢化代谢产物的主要亚型酶,CYP2B6可能是主导和厚朴酚苯环羟基化代谢产物的亚型酶。反过来和厚朴酚也能抑制CYP450中7种亚型酶的活性,作用30 min对CYP2C、CYP2D6、CYP2E1、CYP2B6的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为41.86、43.43、58.10、53.22 μmol·L⁻¹,抑制CYP2A6、CYP3A4和CYP1A2活性的IC₅₀均大于100 μmol·L⁻¹,因此与以上亚型酶代谢有关的药物联用时,可产生药物相互作用,抑制药物代谢。

肖娟^[40]报道和厚朴酚抑制大鼠肝微粒体CYP1A2、CYP2E1活性的IC₅₀分别为12.1、12.6 μmol·L⁻¹,不影响CYP2C活性,仅轻度抑制CYP3A活性;16 μmol·L⁻¹和厚朴酚使底物乙氧基试卤灵、4-硝基苯酚和睾酮在大鼠肝微粒体中相对代谢清除率分别下降51%、57%、29%,并认为和厚朴酚对CYP1A2活性的抑制作用属于竞争性抑制类型,抑制常数(K_i)为6.2 μmol·L⁻¹,对CYP2E1的抑制属于非竞争性抑制类型,K_i值为11.1 μmol·L⁻¹。

刘澄铭等^[41]报道和厚朴酚抑制人和大鼠肝微

粒体CYP1A2和CYP2D活性的IC₅₀分别为5.5、3.9、35.3、46.7 μmol·L⁻¹,抑制人和大鼠肝微粒体CYP3A的IC₅₀均大于100 μmol·L⁻¹。张培玉等^[42]报道和厚朴酚抑制人肝微粒体CYP2C9、CYP2C8和大鼠肝微粒体CYP2C11的IC₅₀分别为7.7、19.2、13.0 μmol·L⁻¹,抑制人肝微粒体CYP2E1、CYP2A6和大鼠肝微粒体CYP2C8、CYP2E1、CYP2A1/2的IC₅₀均大于100 μmol·L⁻¹。

张婷婷等^[43]报道和厚朴酚抑制人肝微粒体CYP2C19活性的IC₅₀为0.841 μmol·L⁻¹,K_i为0.702 μmol·L⁻¹,并认为和厚朴酚是CYP2C19的非竞争性抑制剂。和厚朴酚还能诱导人肝HepG2细胞表达CYP2E1和CYP3A4基因,不影响CYP1A2基因表达,轻度抑制CYP2D6的基因表达^[44]。

袁成等^[9,21]报道大鼠ig厚朴甲醇提取物(相当于每只大鼠每天ig和厚朴酚20.55 mg)后0.25、1、8 h原形和厚朴酚在尿中的平均浓度分别为0.03、0.05、0.22 mg·L⁻¹;药后24 h从尿中排出的原形和厚朴酚占给药量的3.34%;从胆汁中排出的原形和厚朴酚占给药量的2.10%,前4 h排出了总排出量的50%以上;药后24 h粪便中排出的原形和厚朴酚占给药量的56.26%,前4 h排出了总排出量的58%,提示给药量的40%以上的和厚朴酚是经代谢途径最后排出体外,半数以上和厚朴酚是以原形经胃肠道直接排出体外。

袁成等^[22]给小鼠连续3个月ig厚朴甲醇提取物(相当于每只小鼠每天ig和厚朴酚2.06 mg),测得ig单剂量和1、2、3个月小鼠24 h尿中和厚朴酚浓度分别为0.25、0.22、0.22、0.19 mg·L⁻¹,尿中浓度逐渐下降;24 h尿排出率分别为5.43%、4.76%、1.65%、1.02%,也逐渐下降;肾清除率分别为3.95、3.88、3.06、2.91 L·h⁻¹,也逐渐下降;尿中和厚朴酚的消除半衰期分别为3.28、3.60、4.51、4.57 h,逐渐延长,也说明长期应用和厚朴酚可导致和厚朴酚尿排出减少,可致和厚朴酚在体内(包括肾脏)蓄积,引起肾损伤。

3 结语

和厚朴酚是一种疏水性联苯酚类结构的化合物,难溶于水、易溶于脂,在胃肠道吸收较差,但分布广泛,50%以上口服剂量的和厚朴酚经胃肠道排出体外,40%以上的和厚朴酚经代谢后排出体外。对和厚朴酚药动学研究多数集中在厚朴各种提取物、复方中药及和厚朴酚混悬液中的和厚朴酚,以及如何提高单次ig和厚朴酚的C_{max}和AUC的制剂

研究上,忽略了和厚朴酚长效制剂的药动学研究。和厚朴酚作为中药的低毒有效成分^[45],往往可以长期治疗慢性病,如防治肿瘤的复发和转移^[2, 4-5]。可以利用和厚朴酚在机体内的溶出度低的特性制成漂浮制剂或黏膜黏附制剂等长效制剂,延长其在体内的滞留时间达到每天1次给药的目的,又可节约剂量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 斯金平,童再康,曾燕如.厚朴质量的研究[J].中国中药杂志,2000,25(8):466-469.
Si J P, Tong Z K, Zeng Y R. A study on bark quality of *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. [J]. China J Chin Mater Med, 2000, 25(8): 466-469.
- [2] 张明发,沈雅琴.和厚朴酚及厚朴酚抗肺癌药理作用及机制的研究进展[J].药物评价研究,2022,45(6):1213-1220.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advance in pharmacologic effect and mechanism of honokiol and magnolol against lung cancer [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(6): 1213-1220.
- [3] 张明发,沈雅琴.中药厚朴及其有效成分厚朴酚与和厚朴酚抗真菌和病毒的药理作用研究进展[J].抗感染药学,2021,18(12):1724-1728.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on pharmacologic effects in anti-fungal and anti-viral effects of *Magnolia Officinalis Cortex*, magnolol and honokiol [J]. Anti Infect Pharm, 2021, 18(12): 1724-1728.
- [4] 张明发,沈雅琴.和厚朴酚及厚朴酚抗结直肠癌和胃癌药理作用及其机制的研究进展[J].药物评价研究,2022,45(4):810-816.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on pharmacologic effects and mechanism of honokiol and magnolol against colorectal cancer and gastric carcinoma [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(4): 810-816.
- [5] 张明发,沈雅琴.和厚朴酚及厚朴酚抗肝癌、胆囊癌和胰腺癌的药理作用及其机制的研究进展[J].药物评价研究,2022,45(5):1003-1009.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances in pharmacologic effects and mechanism of honokiol and magnolol against liver cancer, gallbladder cancer and pancreatic cancer [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(5): 1003-1009.
- [6] 张明发,沈雅琴.厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚的抗炎作用及其机制研究进展[J].药物评价研究,2021,44(12):2739-2746.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on anti-inflammation and their mechanism of extract, magnolol and honokiol from *Magnoliae Officinalis Cortex* [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(12): 2739-2746.
- [7] 张明发,沈雅琴.厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚的抗氧化和抗衰老药理作用研究进展[J].药物评价研究,2022,45(3):596-604.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on antioxidation and anti-aging of extract, magnolol and honokiol from *Magnoliae Officinalis Cortex* [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(3): 596-604.
- [8] 刘晓宁,张明发,沈雅琴.和厚朴酚治疗妇科肿瘤的药理作用及其机制的研究进展[J].现代药物与临床,2022,37(6):1420-1424.
Liu X N, Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on pharmacologic effect and its mechanism of honokiol against gynecology cancer [J]. Drug Clin, 2022, 37(6): 1420-1424.
- [9] 袁成,梁爱君,曾林,等.厚朴酚与和厚朴酚在大鼠体内的药代动力学[J].解放军药科学报,2003,19(4):258-261.
Yuan C, Liang A J, Zeng L, et al. Pharmacokinetics profile of magnolol and honokiol in Wistar rats [J]. Pharm J Chin PLA, 2003, 19(4): 258-261.
- [10] 徐才兵,田睿,甘露,等.反相高效液相色谱法测定和厚朴酚的血浆浓度[J].第三军医大学学报,2014,36(3):270-273.
Xu C B, Tian R, Gan L, et al. Determination and pharmacokinetic study of honokiol in rat plasma by RP-HPLC [J]. J Third Mil Med Univ, 2014, 36(3): 270-273.
- [11] 王俊俊,汪玲,余学进,等.和厚朴酚及其代谢物在正常及2型糖尿病大鼠体内的药动学与组织分布对比研究[J].药科学报,2018,53(6):987-992.
Wang J J, Wang L, Yu X J, et al. Comparison study on the pharmacokinetic and tissue distribution of honokiol and its metabolites between normal and diabetic rats [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53(6): 987-992.
- [12] 徐振中,杨坚,白娟,等.和厚朴酚口服自微乳制剂的制备及药代动力学研究[J].中国新药杂志,2012,21(8):857-862,878.
Xu Z Z, Yang J, Bai J, et al. Preparation and pharmacokinetic study of oral self-microemulsifying delivery systems containing honokiol [J]. Chin J New Drugs, 2012, 21(8): 857-862, 878.
- [13] 陈一桢,张文娟,唐兰如,等.和厚朴酚长循环脂质体的制备及药动学研究[J].中草药,2017,48(18):3720-3727.
Chen Y Z, Zhang W J, Tang L R, et al. Preparation and pharmacokinetics of honokiol long-circulating liposomes [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(18): 3720-3727.
- [14] 吴薇薇.和厚朴酚水溶性粉体的制备与体外抗肿瘤活性研究[D].哈尔滨:东北林业大学,2019.
Wu W W. Preparation of water-soluble powders of honokiol and its antitumor activity *in vitro* [D]. Haerbin: Northeast Forestry University, 2019.
- [15] 丁广宇.厚朴生品及炮制品质量标准、药代动力学和组织分布研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2011.
Ding G Y. Study on the quality standards, pharmacokinetics and tissue distribution of Chinese

- Magnolia* and processed products [D]. Shenyang: Liaoning University of Chinese Medicine, 2011.
- [16] 王星晨, 勾楠, 郑东梅, 等. 基于药代动力学研究厚朴-苦杏仁配伍在大鼠体内的相互作用 [J]. 中南药学, 2021, 19(5): 808-813.
- Wang X C, Gou N, Zheng D M, et al. Interactions between *Magnolia Officinalis* Cortex and *Armeniacae Semen Amarum* based on pharmacokinetics in rats [J]. Centr South Pharm, 2021, 19(5): 808-813.
- [17] 苏文娟, 黄熙, 秦峰, 等. 大鼠灌胃厚朴及厚朴三物汤后和厚朴酚的药动学比较 [J]. 中药材, 2008, 31(2): 255-258.
- Su W J, Huang X, Qin F, et al. Pharmacokinetics of honokiol in rat after oral administration of cortex of *Magnolia officinalis* and its compound preparation Houpu Sanwu Decoction [J]. J Chin Med Mater, 2008, 31(2): 255-258.
- [18] 姜丽, 余兰彬, 张启云, 等. 基于UPLC-MS/MS大承气汤多种活性成分大鼠体内药动学研究 [J]. 中草药, 2015, 46(19): 2908-2915.
- Jiang L, Yu L B, Zhang Q Y, et al. *In vivo* pharmacokinetic study on several active components of Dachengqi Decoction in rats by UPLC-MS/MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2015, 46(19): 2908-2915.
- [19] 马莎莎, 邵玉凤, 吴祥猛, 等. LC-MS/MS法研究厚朴酚与和厚朴酚在大鼠体内的药动学行为 [J]. 质谱学报, 2013, 34(1): 23-28, 34.
- Ma S S, Shao Y F, Wu X M, et al. The pharmacokinetics of magnolol and honokiol in rats by LC-MS/MS [J]. J Chin Mass Spectr Soc, 2013, 34(1): 23-28, 34.
- [20] 吴巧凤, 严云良, 鲁银均. 黄连香薷饮中4种成分在大鼠血浆中的药动学行为 [J]. 中成药, 2018, 40(6): 1278-1282.
- Wu Q F, Yan Y L, Lu Y J. Pharmacokinetic behaviors of four constituents in Huanglian Xiangru Decoction in rat plasma [J]. Chin Tradit Patent Med, 2018, 40(6): 1278-1282.
- [21] 袁成, 杜昆, 朱丽清, 等. 高效液相色谱法同时测定血清和尿中厚朴酚与和厚朴酚 [J]. 色谱, 2000, 18(3): 229-231.
- Yuan C, Du K, Zhu L Q, et al. Simultaneous determination of magnolol and honokiol in serum and urine by high performance liquid chromatography [J]. Chin J Chromat, 2000, 18(3): 229-231.
- [22] 袁成, 贾暖, 曾林, 等. 厚朴提取物长期灌胃对小鼠肾脏的损害作用 [J]. 药学服务与研究, 2003, 3(3): 156-159.
- Yuan C, Jia N, Zen L, et al. Impairment of kidney induced by methanol extract of *Magnolia officinalis* after single or chronic administration in mice [J]. Pharm Care Res, 2003, 3(3): 156-159.
- [23] 陈世忠, 贾晖, 乌耀华, 等. 和厚朴酚在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2004, 36(1): 41-44.
- Chen S Z, Jia H, Wu Y H, et al. Pharmacokinetics of honokiol in rats [J]. J Peking Univ: Health Sci, 2004, 36(1): 41-44.
- [24] 郑春雨, 王鹏, 古立翠, 等. 和厚朴酚在大鼠体内药动学及唾液分布研究 [J]. 中医药学报, 2014, 42(5): 67-70.
- Zheng C Y, Wang P, Gu L C, et al. Pharmacokinetics and salivary distribution of honokiol in rats [J]. Acta Chin Med Pharm, 2014, 42(5): 67-70.
- [25] 丁士雯, 马红霞, 李娟, 等. LC-MS/MS测定荷瘤裸鼠血浆中和厚朴酚脂质体浓度及其药代动力学研究 [J]. 生物技术通讯, 2015, 26(6): 809-814.
- Ding S W, Ma H X, Li X, et al. Quantification and pharmacokinetics of honokiol liposome in nude mouse plasma by LC-MS/MS [J]. Lett Biotech, 2015, 26(6): 809-814.
- [26] 王春艳. 和厚朴酚脂质体4周毒代动力学及大鼠肾脏中代谢产物研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- Wang C Y. Studies on four weeks toxicokinetics and metabolites in rat kidney of honokiol liposomal [D]. Chengdu: Chengdu University of Chinese Medicine, 2015.
- [27] 丁婉萍, 唐星, 陶秀梅. 厚朴提取物中主要成分的小肠吸收特性 [J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(6): 399-401.
- Ding W P, Tang X, Tao X M. Absorptive feature of honokiol and magnolol in the rat's intestines [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2003, 20(6): 399-401.
- [28] 牛晓晨, 程林忠, 李青. 厚朴酚与和厚朴酚在大鼠不同肠道中的吸收情况及与药物浓度关系 [J]. 中药材, 2015, 38(4): 817-820.
- Niu X C, Cheng L Z, Li Q. Relation the concentration of magnolol and honokiol to absorption in various segments of intestine [J]. J Chin Med Mater, 2015, 38(4): 817-820.
- [29] 黄立华, 王建, 吴明权, 等. 远志、厚朴配伍对其活性成分在大鼠肠段吸收的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(4): 739-745.
- Huang L H, Wang J, Wu M Q, et al. Active elements from Yuanzhi and Houpo, and their intestinal absorption due to the combined use [J]. Chin Tradit Patent Med, 2015, 37(4): 739-745.
- [30] 徐栋. 和厚朴酚逆转P-gp介导的肿瘤多药耐药及协同、增敏化疗药杀伤肿瘤细胞的体内外药效研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- Xu D. Reversal of P-gp mediated multidrug resistance and synergistic enhancement of anticancer activity of chemoagents by honokiol [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2007.
- [31] 曾宝, 吴安国, 陈建南, 等. HPLC考察和厚朴酚在Caco-2细胞模型的转运特征 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10): 1286-1290.
- Zeng B, Wu A G, Chen J N, et al. Study on transport characteristics of honokiol in Caco-2 cell model by HPLC [J]. China J Chin Mater Med, 2011, 36(10): 1286-1290.
- [32] 吴安国. 黄连厚朴配伍主要活性成分在Caco-2细胞模型中的吸收与转运研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- Wu A G. Study on the absorption and transport of main chemical compounds of the compatibility of *Coptis* and *Magnolia* in Caco-2 cell model [D]. Guangzhou:

- Guangzhou University of Chinese Medicine, 2011.
- [33] 张瑞涛, 吴振刚, 赵军, 等. 厚朴酚与和厚朴酚透皮吸收的差异性 [J]. 医药导报, 2018, 37(6): 654-658.
Zhang R T, Wu Z G, Zhao J, et al. Difference of transdermal absorption between magnolol and honokiol [J]. Herald Med, 2018, 37(6): 654-658.
- [34] 李君仪, 竹林, 向瑾, 等. 大承气汤主要成分在急性胰腺炎大鼠的组织分布特征 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 82-87.
Li J Y, Zhu L, Xiang J, et al. Tissue distribution of main components from Dachengqi Tang in acute pancreatitis rats [J]. Chin J Exper Tradit Med Form, 2016, 22(1): 82-87.
- [35] 张小梅. 温肾咳喘片对CYP450基因表达的影响及其大鼠体内药物代谢、代谢组学分析 [D]. 广州: 广东药学院, 2012.
Zhang X M. Effect of Wenshen Kechuan Tablet on cytochrome P450 gene expression and the pharmacokinetic, metabonomics study in rats [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2012.
- [36] 叶娜. 丹参注射液对CYP450酶的抑制作用研究及和厚朴酚在大鼠小肠组织中代谢产物的结构鉴定 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
Ye N. Research on *Salvia miltiorrhiza* Injection CYP450 enzyme inhibitory effect and identification of structure of honokiol metabolites in rat small intestine [D]. Chengdu: Chengdu University of Chinese Medicine, 2015.
- [37] 王俊俊. 和厚朴酚抗2型糖尿病作用与机制实验研究 [D]. 武汉: 湖北大学, 2016.
Wang J J. Study on anti-diabetic effect and mechanism of honokiol on rats with type 2 diabetes [D]. Wuhan: Hubei University, 2016.
- [38] 黄戬, 刘春明, 吴桐, 等. 超高效液相色谱-高分辨质谱分析大鼠肝微粒体中厚朴酚与和厚朴酚的体外代谢 [J]. 分析科学学报, 2019, 35(2): 145-151.
Huang Y, Liu C M, Wu T, et al. Analysis of *in-vitro* metabolism of magnolol and honokiol in rat liver microsomes by ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry [J]. J Anal Sci, 2019, 35(2): 145-151.
- [39] 黄戬, 吴桐, 刘春明, 等. 探针药物法评价厚朴酚、和厚朴酚对大鼠肝微粒体中CYP450酶的抑制作用 [J]. 中国现代应用药理学, 2019, 36(4): 392-396.
Huang Y, Wu T, Liu C M, et al. Probe drug assay for the inhibitory effect of magnolol and honokiol on CYP450 enzyme in rat liver microsomes [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2019, 36(4): 392-396.
- [40] 肖娟. 厚朴酚与和厚朴酚对大鼠肝脏CYP450酶活性的影响及抑制类型研究 [D]. 武汉: 湖北大学, 2013.
Xiao J. Effect and inhibitory type of magnolol and honokiol on the activities of CYP450 isozymes of rats *in vitro* [D]. Wuhan: Hubei University, 2013.
- [41] 刘澄铭, 职文倩, 任静, 等. 和厚朴酚、厚朴酚、栀子苷、绿原酸和黄芪甲苷对人和大鼠体外CYP1A2、CYP3A和CYP2D的抑制作用 [J]. 中国现代应用药理学, 2016, 33(7): 871-875.
Liu C M, Zhi W Q, Ren J, et al. *In vitro* inhibitory effects of honokiol, magnolol, geniposide, chlorogenic acid, and astragaloside IV on CYP1A2, CYP3A and CYP2D activity in human and rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2016, 33(7): 871-875.
- [42] 张培玉, 任静, 职文倩, 等. 和厚朴酚等五种中药有效成分对CYP酶活性的体外抑制作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(8): 922-926.
Zhang P Y, Ren J, Zhi W Q, et al. Inhibition of CYP450 activity by honokiol and other four components of Chinese traditional medicine *in vitro* [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2017, 22(8): 922-926.
- [43] 张婷婷, 马敏, 刘涛, 等. 厚朴酚与和厚朴酚对药物代谢酶CYP2C19活性影响 [J]. 青岛大学学报: 医学版, 2018, 54(6): 699-702.
Zhang T T, Ma M, Liu T, et al. Effect of magnolol and honokiol on the activity of the drug-metabolizing enzyme CYP2C19 [J]. J Qingdao Univ: Med Sci, 2018, 54(6): 699-702.
- [44] 张小梅, 冯毅凡, 陈耕夫, 等. 温肾咳喘片主要成分对HepG2细胞中CYP相关基因表达的影响 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2012, 28(1): 79-85.
Zhang X M, Feng Y F, Chen G F, et al. Effect of fine components of Wenshen Kechuan Tablet on CYP related gene expression in HepG2 cells [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2012, 28(1): 79-85.
- [45] 张倩倩, 李建国, 叶向锋, 等. SD大鼠和厚朴酚微乳注射液30天反复给药毒性及胚胎毒性试验 [A]// 中国毒理学会生殖毒理专业委员会、中国毒理学会遗传毒理专业委员会、中国毒理学会毒理研究质量保证专业委员会、中国药学会药物安全评价研究专业委员会. 第五届药物毒理学会论文集 [C]. 海口: 中国毒理学会. 2015: 133-134.
Zhang Q Q, Li J G, Ye X F, et al. Experiments of toxicity and embryotoxicity by iv of microemulsion containing honokiol for 30 d in rats [A]// Genetic Toxicology Committee of Chinese Toxicology Society, Genetic Toxicology Professional Committee of Chinese Toxicology Society, Toxicological Research Quality Assurance Professional Committee of Chinese Toxicology Society, Professional Committee of Drug Safety Evaluation and Research of Chinese Pharmaceutical Association. The Fifth Annual Conference of Drug Toxicology [C]. Haikou: Chinese Toxicology Society. 2015: 133-134.

[责任编辑 李红珠]