

去氢吴茱萸碱的药动学研究进展

密成杰, 王楠, 张春楠, 胡博航, 周子琦, 赵楠*, 金哲*

牡丹江师范学院 生命科学与技术学院, 黑龙江 牡丹江 157011

摘要: 去氢吴茱萸碱是吴茱萸的主要活性成分之一, 作为吲哚喹唑酮类生物碱, 其药理作用包括抗肿瘤、抗心律失常、抗炎、抗病毒等, 尤其抗阿尔茨海默病作用显著。去氢吴茱萸碱易透过血脑屏障发挥中枢神经作用, 其药时曲线呈现双峰, 在体内发生羟基化、去甲基化、与葡萄糖醛酸结合等代谢反应。对去氢吴茱萸碱单体及其在吴茱萸和制剂中的吸收、分布、代谢与排泄过程等药动学研究进展进行综述, 总结其药动学特征, 以期为临床应用及新药研发提供参考。

关键词: 去氢吴茱萸碱; 吲哚喹唑酮; 吴茱萸; 药动学; 血脑屏障; 药时曲线

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 01-0211-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.026

Research progress on pharmacokinetics of dehydroevodiamine

MI Chengjie, WANG Nan, ZHANG Chunnan, HU Bohang, ZHOU Ziqi, ZHAO Nan, JIN Zhe

College of Life Science and Technology, Mudanjiang Normal University, Mudanjiang 157011, China

Abstract: Dehydroevodiamine is a main active ingredient from *Euodia rutaecarpa*. As an indoline-quinazolinone alkaloid, its pharmacological effects include anti-tumor, anti-arrhythmia, anti-inflammatory, antiviral, especially in anti-Alzheimer's disease. Dehydroevodiamine could easily cross the blood-brain barrier and act on central nervous system. Its drug time curve showed a bimodal phenomenon, and metabolic pathways are summarized such as hydroxylation, demethylation and conjugation with glucuronic acid. The pharmacokinetics research progress on absorption, distribution, metabolism and excretion of dehydroevodiamine, and dehydroevodiamine in *Euodia rutaecarpa* and its preparations, were reviewed, and the pharmacokinetic characteristics were summarized, so as to provide reference for the clinical application, further development and application of dehydroevodiamine.

Key words: dehydroevodiamine; indoline-quinazolinone; *Euodia rutaecarpa*; pharmacokinetics; blood-brain barrier; drug time curve

去氢吴茱萸碱来源于芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.、石虎 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 或疏毛吴茱萸 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 的干燥近成熟果实^[1], 是吴茱萸中主要化学成分之一^[2], 属于天然吲哚喹唑酮类生物碱(图1), 同时为季胺型生物碱, 具有中等极性及其一定的碱性, 其药理作用包括抗阿尔茨海默病^[3-4]、抗心律失常^[5]、抗肿瘤^[6-7]、抗病毒^[8]、抗炎^[9]等多方面, 尤其对阿尔茨海默病表现出的记忆功能障碍及认知功能障碍的作用显著^[10]。

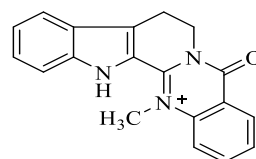


图1 去氢吴茱萸碱的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of dehydroevodiamine

药动学研究旨在阐明药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄的过程及特点, 其相关药动学参数是药物产生疗效或避免不良反应的依据, 为药物临床使用中的给药方案设计和合理用药提供参考, 对

收稿日期: 2023-07-12

基金项目: 黑龙江省省属高校基本科研业务费资助项目(1452MSYQN008); 牡丹江师范学院资助项目(MNUQN202304)

第一作者: 密成杰(2000—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药学。E-mail: 1480944140@qq.com

*共同通信作者: 赵楠, 女, 博士, 研究方向为天然产物研究与开发。E-mail: swxzn0@126.com

金哲, 男, 研究方向为植物学。E-mail: swxjz037@126.com

中药制剂的研发及发展具有重大意义。作为胆碱酯酶抑制剂,去氢吴茱萸碱易通过血脑屏障且具有不良反应小等优点^[11-12],可能成为治疗阿尔茨海默病的候选药物,越来越受到关注。本文对去氢吴茱萸碱及中药吴茱萸及其制剂中去氢吴茱萸碱的药动学研究进展进行综述,以期去氢吴茱萸碱的开发以及临床合理应用提供参考。

1 去氢吴茱萸碱的药动学

文献报道的去氢吴茱萸碱药动学研究大多以健康大鼠为模型动物,其给药形式包括去氢吴茱萸碱单体、吴茱萸生药以及吴茱萸制剂等多种类型,其给药方式主要为ig或iv,不同文献报道的给药剂量分别以去氢吴茱萸碱单体、吴茱萸生药量或方剂生药量计量,故不同的研究间可比性不大^[11,13-17]。去氢吴茱萸碱在健康大鼠体内的药动学参数见表1(未特殊标注的,剂量均以去氢吴茱萸碱的量计)。

Ahn等^[11]报道了大鼠iv给予2.5 mg·kg⁻¹去氢吴茱萸碱单体,其清除率(CL)为53.7 mL·min⁻¹,多次给药达稳态后,其稳态表观分布容积(V_{ss})为10 200 mL·kg⁻¹,

表明多剂量给药后去氢吴茱萸碱与血浆蛋白结合率和组织蛋白的结合程度较高。

王潇等^[13]研究发现,与ig给予去氢吴茱萸碱单体60 mg·kg⁻¹相比较,给予含同等剂量去氢吴茱萸碱的吴茱萸生药及不同比例甘草制吴茱萸的醇提取物时,药时曲线下面积(AUC)和最大血药浓度(C_{max})显著下降,100:6甘草制吴茱萸的 C_{max} 和生物利用度最佳,且去氢吴茱萸碱的含量最高,这也为吴茱萸的炮制提供了依据。

Yan等^[15]报道了ig给予吴茱萸-黄连药对后的AUC和 C_{max} 远高于给予吴茱萸生药的,提示黄连可以促进吴茱萸在大鼠体内的吸收。赵娟娟^[16]研究了ig给予去氢吴茱萸碱单体、吴茱萸水煎液和吴茱萸汤等的药动学,结果显示在去氢吴茱萸碱含量相同的条件下,吴茱萸水煎液和吴茱萸汤与去氢吴茱萸碱单体比较,其达峰时间(t_{max})延长,AUC和 C_{max} 降低,可能由于吴茱萸水煎液和吴茱萸汤调节体内相关代谢酶的活性,使更多的去氢吴茱萸碱被代谢。

许华容^[17]研究了ig给予吴茱萸汤在空白组与

表1 去氢吴茱萸碱在大鼠体内的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetics parameters of dehydroevodiamine in rats

给药方式	剂量/(mg·kg ⁻¹)	$t_{1/2}$ /min	C_{max} /(mg·mL ⁻¹)	t_{max} /min	AUC _(0-∞) /(μg·min·mL ⁻¹)	文献
单体,ig	15	91.52	0.27	52.00	54.81	13
单体,ig	30	157.21	0.50	96.00	168.51	13
单体,ig	60	117.91	0.93	216.00	368.68	13
单体,iv	1	—	—	—	22.80	11
单体,iv	2.5	—	—	—	52.00	11
单体,iv	10	—	—	—	289.00	11
单体,iv	10	—	—	—	107.00	14
单体,ig	100	—	0.40	—	177.00	14
单体,ig	500	—	1.70	—	757.00	14
吴茱萸醇提取物,ig	60	387.42	0.05	120.00	19.80	13
吴茱萸:甘草100:3,ig	60	218.96	0.06	132.00	18.44	13
吴茱萸:甘草100:6,ig	60	212.28	0.08	126.00	21.33	13
吴茱萸:甘草100:12,ig	60	185.94	0.05	156.00	17.45	13
吴茱萸:甘草100:24,ig	60	165.95	0.05	138.00	14.57	13
单体,ig	12	264.00	0.12	54.00	47.89	16
吴茱萸水煎液,ig	12	606.00	0.053	120.00	40.63	16
吴茱萸汤,ig	12	228.00	0.037	54.00	8.95	16
吴茱萸生药,ig	180(以吴茱萸生药量计)	96.00	15.38	210.00	4 088.04	15
吴茱萸-黄连,ig	180(以吴茱萸生药量计)	108.00	40.99	90.00	11 202.90	15
吴茱萸汤,ig	6 670(以方剂生药量计)	228.60	0.43	46.20	41.35	17
吴茱萸汤(偏头痛),ig	6 670(以方剂生药量计)	527.40	0.56	46.20	44.45	17

偏头痛模型组大鼠的差异,发现模型组的半衰期($t_{1/2}$)显著延长,且去氢吴茱萸碱在肠道中可形成季铵结构,导致其不规则的吸收和排泄^[18],可能是其药时曲线呈现双峰现象的原因。

2 吸收和分布

研究表明,采用去氢吴茱萸碱单体、吴茱萸生药、制吴茱萸或吴茱萸制剂等形式对SD大鼠ig给药,去氢吴茱萸碱均经胃肠道吸收后进入血液循环,分布于血液、胆汁、肝脏、脑组织等部位。

2.1 去氢吴茱萸碱单体

多项研究表明,去氢吴茱萸碱可通过血脑屏障快速分布于脑内组织,这可能是去氢吴茱萸碱发挥抗阿尔兹海默病、改善学习与记忆等药理作用的基础。Lin等^[14]给大鼠ig去氢吴茱萸碱单体 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,去氢吴茱萸碱的代谢符合线性速率过程,其相对生物利用度为15.35%,高于吴茱萸碱,大鼠ig给予 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 去氢吴茱萸碱15 min后,在大脑皮层、海马体、纹状体、小脑、脑干及大脑其他部位均检测到去氢吴茱萸碱,表明去氢吴茱萸碱可透过血脑屏障分布到脑组织,其血浆蛋白结合率为65.6%。

Ahn等^[11]通过给大鼠iv去氢吴茱萸碱单体,发现其代谢符合线性速率过程,血浆中去氢吴茱萸碱浓度远高于脑脊液中的浓度,表明去氢吴茱萸碱不是通过血液-脑脊液屏障分布到大脑,而主要由体循环通过血脑屏障进入脑组织。永生大鼠脑毛细血管内皮细胞(MBEC4)单层细胞模型体外研究结果显示,去氢吴茱萸碱透过血脑屏障的方式主要为依赖于其浓度的被动扩散。

Zhang等^[19]对吴茱萸中3种主要生物碱(吴茱萸碱、吴茱萸次碱、去氢吴茱萸碱)的药理活性及代谢等方面进行了深入地研究。采用犬感染MDR1病毒后得到的犬肾细胞MDCK-pHaMD细胞单层模型研究3种生物碱混合物的血脑屏障通透性,结果表明3者均通过被动扩散进入血脑屏障,其中吴茱萸碱和吴茱萸次碱扩散速率远大于去氢吴茱萸碱,原因在于去氢吴茱萸碱在被动转运过程中伴随着P-糖蛋白(P-gp)外排机制。该结论在大鼠模型中也被证实,3种生物碱在大鼠脑脊液及脑组织分布的研究中^[20],去氢吴茱萸碱能够快速吸收进入脑脊液并分布到脑组织,其中脑干、小脑和海马分布的最多。给大鼠ig去氢吴茱萸碱30 min后可以透过血脑屏障进入脑脊液,60 min后血药浓度达到峰值,与吴茱萸碱和吴茱萸次碱相比,去氢吴茱萸碱在脑组织中能够快速分布、消除,且不产生明显蓄积。

在基于构效关系研究3种生物碱对芳香烃受体(AhR)的作用研究中^[21],发现去氢吴茱萸碱的快速吸收有助于其激活AhR,大鼠模型研究表明去氢吴茱萸碱在实验剂量下并不引起明显肝毒性,但通过AhR依赖机制影响胆汁酸稳态,最终导致大鼠体内代谢紊乱。

2.2 吴茱萸生药中的去氢吴茱萸碱

给大鼠ig吴茱萸生药或黄连-吴茱萸药对,由于去氢吴茱萸碱需从药材内部溶出后才吸收入血,因此延缓了去氢吴茱萸碱的吸收速度,而黄连的加入会提高去氢吴茱萸碱的吸收,但并不会影响去氢吴茱萸碱的 $t_{1/2}$ 或平均驻留时间(MRT)^[15, 22]。此外,口服黄连-吴茱萸药对后,去氢吴茱萸碱的分布后重吸收和肝肠循环导致药时曲线出现2个或多个峰。

2.3 制吴茱萸中的去氢吴茱萸碱

王潇等^[13]对吴茱萸经甘草炮制后对去氢吴茱萸碱药动学的影响进行了研究,给大鼠ig去氢吴茱萸碱单体,具有较好的生物利用度,且不同剂量的该成分生物利用度无明显差异, $t_{\max}$ 和 $C_{\max}$ 会随着剂量的增加而提高。当给予相同去氢吴茱萸碱剂量的吴茱萸醇提取物时,去氢吴茱萸碱在大鼠体内的药动学过程受到其他成分的影响,导致其生物利用度明显降低, $C_{\max}$ 降低、 $t_{\max}$ 缩短、 $t_{1/2}$ 延长。而吴茱萸经甘草炮制(100:6)后,其醇提物中去氢吴茱萸碱的血药浓度和生物利用度较生药均有提高。

2.4 吴茱萸制剂中的去氢吴茱萸碱

吴茱萸为中成药左金丸的主要组成成分,在左金丸的药动学研究中,发现去氢吴茱萸碱在体内代谢呈现非线性动力学特征,给药后血药浓度及系统暴露水平随给药剂量增加呈非线性增加,其药时曲线出现双峰^[23],可能为肝肠循环,药物在2个不同部位吸收或者无规律地胃排空等原因所导致。

Liang等^[24]研究了中药制剂新天泰1号中“使药”冰片对其中17个成分药动学的影响。冰片的添加对去氢吴茱萸碱的 $t_{\max}$ 或 $C_{\max}$ 并无影响,反而使MRT减小,提示冰片加速了去氢吴茱萸碱的排泄,推测可能是由于细胞色素(P450)酶介导的药物-药物相互作用所导致的。冰片可以在mRNA和蛋白质水平上提高肝中P450酶(CYP2D、CYP2B1/2和CYP3A)的表达,加速了去氢吴茱萸碱的代谢。

Kim等^[25]以去氢吴茱萸碱开发出JES9501片剂作为治疗阿尔兹海默病的候选药物,以健康成年男性为受试者,采用双盲、随机、安慰剂对照、单剂量及重复给药等方法进行临床研究,探讨JES9501的

药动学、药效学及安全性。JES9501片剂有3个规格,去氢吴茱萸碱含量分别为每片25、100、400 mg。单剂量给药时,50 mg组(使用每片25 mg)单位剂量的最大血药浓度($C_{\max}/D$)高于其他组,400 mg组和800 mg组(使用每片400 mg)的 $t_{\max}$ 增大,且药时曲线存在明显的个体差异,该结果提示药物剂型对去氢吴茱萸碱的体内吸收影响较大。在重复给药试验中,随着给药剂量的增加,出现 $C_{\max}$ 和单位剂量的药时曲线下面积($AUC_{\max}/D$)减小的情况,可能是由于自身酶的诱导或P-gp介导的胃肠道吸收受阻所致。通过乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制活性评价JES9501的药效学,发现给药组与安慰剂组没有明显差异,可能由于试验剂量范围较小或用药时间不长,且该临床试验过程中没有观察到显著的不良反应。

3 代谢与排泄

去氢吴茱萸碱在体内的代谢反应分为I相代谢反应和II相代谢反应,I相代谢反应主要包括氢化、去甲基化、羟基化等,其中羟基化的位置主要发生在结构中的吲哚环上;II相代谢反应主要为与葡萄糖醛酸结合以及与磺酸基结合等^[11,14],去氢吴茱萸

碱的代谢过程见图2。

李文兰课题组^[26-27]采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF MS)研究吴茱萸的肝毒性,在大鼠血浆、胆汁、尿液及粪便中发现去氢吴茱萸碱的羟基化及去甲基化的I相代谢产物,在胆汁及尿液中发生与葡萄糖醛酸或硫酸结合的II相代谢反应。Lin等^[14]在大鼠尿液中发现了5个去氢吴茱萸碱的葡萄糖醛酸结合物和1个硫酸结合物。程宇欣等^[28]研究吴茱萸水提取物在大鼠血浆、尿液和粪便中的代谢物,发现去氢吴茱萸碱可同时发生多种代谢反应,在血浆中发现双羟基化、双羟基化并葡萄糖醛酸化产物,在尿液中发现双羟基化、氢化并双羟基化产物,在粪便中发现羟基化、双羟基化、氢化并羟基化、羟基化并硫酸化、去甲基化并双羟基化代谢产物。

给大鼠ig去氢吴茱萸碱单体,粪便及尿液中检测到6%及0.4%的原形药^[14]。Ahn等^[11]通过大鼠ig给予去氢吴茱萸碱单体 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,其中以原形药的形式通过尿液及胆汁排泄的量不足给药剂量的15%,表明大部分去氢吴茱萸碱通过代谢产物的形式进行消除,仅少部分以原形药的形式通过肾脏、

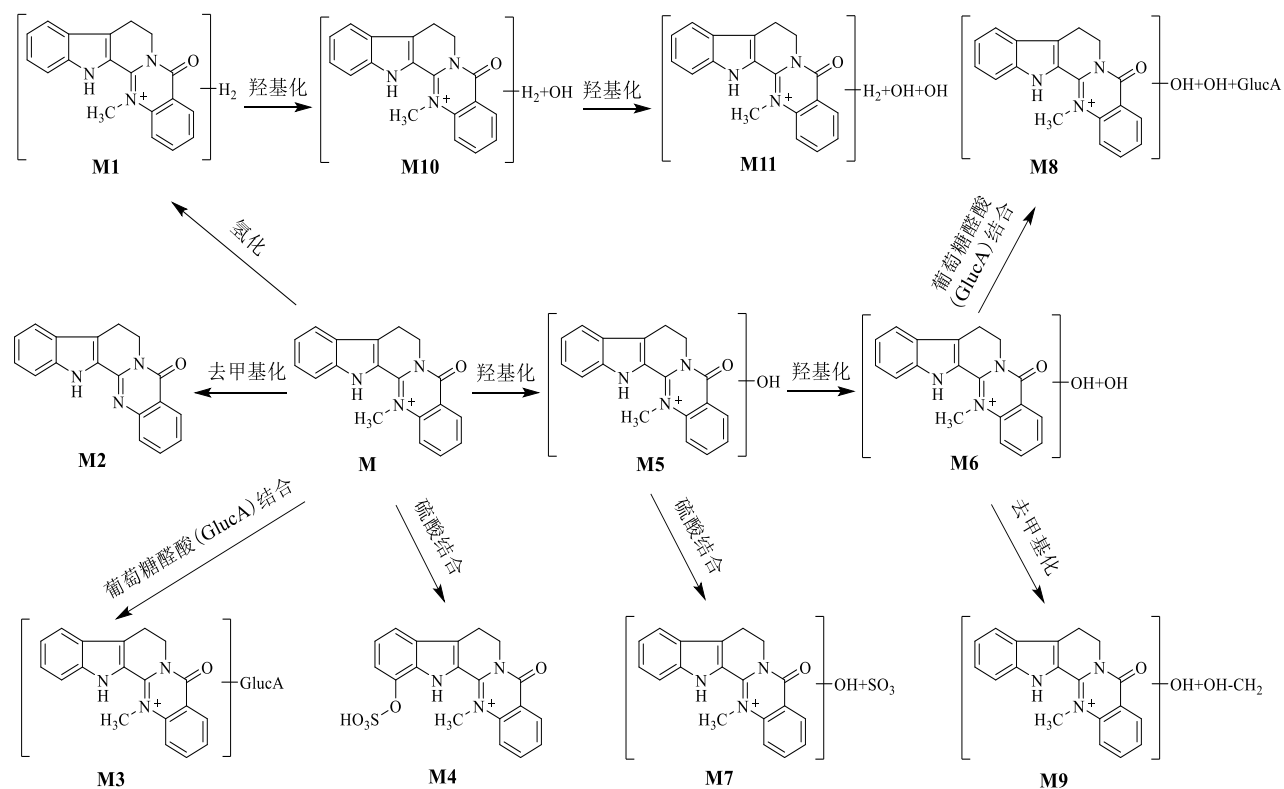


图2 去氢吴茱萸碱的体内代谢

Fig. 2 Metabolism of dehydroevodiamine in vivo

胆汁等途径消除。

4 结语

药动学研究可以阐明药物在体内吸收、分布、代谢及排泄过程和特点,评价药物的药效以及毒性大小,也是制定合理用药方案的依据。去氢吴茱萸碱药动学研究表明,其在体内的吸收途径主要为浓度相关的被动扩散,且容易透过血脑屏障快速分布于脑组织,发挥其神经系统作用。在通过血脑屏障时伴随着P-gp外排机制,在这个过程中吴茱萸中的吴茱萸碱和吴茱萸次碱还扮演着P-gp抑制剂的角色。吴茱萸生药或吴茱萸与其他中药配伍时,吴茱萸碱、吴茱萸次碱、小檗碱等其他成分对去氢吴茱萸碱的吸收均有一定的促进作用,同时不规则的胃排空、肝肠循环等情况使去氢吴茱萸碱的药时曲线出现双峰或多峰。经ig给药后,去氢吴茱萸碱通过羟基化、硫酸化、去甲基化等多种代谢方式代谢,其中在胃肠道容易被羟基化,仅少部分以原药方式经肾脏和胆汁消除。

去氢吴茱萸碱在体内的吸收与分布过程复杂,受给药方式、吴茱萸炮制方法及配伍、溶解基质等多种因素影响,其药动学结果也印证了吴茱萸炮制方法、中药方剂配伍的科学性。去氢吴茱萸碱具有易通过血脑屏障、分布及排泄速度快等药动学特点,去氢吴茱萸碱单体的稳定性及溶解性优于去氢吴茱萸碱成盐形式^[29],且多项研究表明吴茱萸中吴茱萸碱和吴茱萸次碱可导致肝毒性^[30-32]。吴茱萸碱和吴茱萸次碱对去氢吴茱萸碱的吸收有一定影响,故在今后的研究中,可考虑以去氢吴茱萸碱单体形式与其他药物配伍给药。同时去氢吴茱萸碱在抗阿尔茨海默病方面表现优良,因此可以将去氢吴茱萸碱单体作为候选药物,随着其药效机制、制剂药动学及临床研究不断深入,可进一步开发为中枢神经系统新药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2020:178.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020: 178.
- [2] Zhao N, Li Z L, Li D H, et al. Quinolone and indole alkaloids from the fruits of *Euodia rutaecarpa* and their cytotoxicity against two human cancer cell lines [J]. *Phytochemistry*, 2015, 109: 133-139.
- [3] Shin K Y, Kim K Y, S Y H. Dehydroevodiamine·HCl enhances cognitive function in memory-impaired rat models [J]. *Korean J Physiol Pham*, 2017, 21(1): 55-64.
- [4] Kang S, Ha S, Park H, et al. Effects of a dehydroevodiamine-derivative on synaptic destabilization and memory impairment in the 5×FAD, Alzheimer's disease mouse model [J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 273.
- [5] Baburin I, Varkevisser R, Schramm A, et al. Dehydroevodiamine and hortiamine, alkaloids from the traditional Chinese herbal drug *Evodia rutaecarpa*, are I_{Kr} blockers with proarrhythmic effects *in vitro* and *in vivo* [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131: 150-163.
- [6] Li F Y, Zhou J, Xu M, et al. Exploration of a multi-target ligand, dehydroevodiamine, for the recognition of three G-quadruplexes in c-Myb protooncogene by ESI-MS [J]. *Int J Mass Spectrom*, 2017, 414: 39-44.
- [7] Jeon H D, Han Y H, Mun J G, et al. Dehydroevodiamine inhibits lung metastasis by suppressing survival and metastatic abilities of colorectal cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2022, 96: 153809.
- [8] Azizah R N. A molecular docking study of dehydroevodiamine as an inhibitor of epstein-barr virus protease [A]// The 2nd International Conference on Chemistry and Material Science [C]. London: IOP Publishing, 2020.
- [9] 万军,包奇昌.去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用及机制研究[J].*中草药*, 2020, 51(18): 4698-4703.
Wan J, Bao Q C. Protective effect of dehydroevodiamine on gastric mucosa of rats with experimental gastric ulcer and its mechanism [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51 (18): 4698-4703.
- [10] 赵楠,王楠,张春楠.去氢吴茱萸碱的制备及其生物活性研究进展[J].*化学通报*, 2023, 86(3): 306-311.
Zhao N, Wang N, Zhang C C. Research progress in preparation and bioactivity of dehydroevodiamine [J]. *Chem Bull*, 2023, 86(3): 306-311.
- [11] Ahn S H, Jeon S H, Tsuruo S T, et al. Pharmacokinetic characterization of dehydroevodiamine in the rat brain [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93(2): 283-292.
- [12] Park C H, Kim S H, Choi W, et al. Novel anticholinesterase and anti-amnesic activities of dehydroevodiamine, a constituents of *Evodia rutaecarpa* [J]. *Planta Med*, 1996, 62(5): 405-409.
- [13] 王潇,林丽虹,郑宝玉,等.吴茱萸经不同比例甘草炮制后对去氢吴茱萸碱药动学的影响[J].*时珍国医国药*, 2021, 32(4): 875-880.
Wang X, Lin L H, Zheng B Y, et al. Effect of *Euodiae Fructus* processed with the different proportions of *Glycyrrhizae Radicet Rhizoma* on the pharmacokinetics of dehydroevodiamine in rats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(4): 875-880.
- [14] Lin L C, Li S H, WU Y T, et al. Pharmacokinetics and

- urine metabolite identification of dehydroevodiamine in the rat [J]. J Agric Food Chem, 2012, 60: 1595-1604.
- [15] Yan R, Wang Y, Shen W J, et al. Relative determination of dehydroevodiamine in rat plasma by LC-MS and study on its pharmacokinetics [J]. J Chromatogr Sci, 2012, 50 (7): 582-585.
- [16] 赵娟娟. 吴茱萸汤化学物质基础和对偏头痛大鼠的代谢组学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2011.
- Zhao J J. Studies on the chemical basis and migraine metabonomics of Wuzhuyu Tang [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2011.
- [17] 许华容. 吴茱萸汤治疗头痛的药效物质基础研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2016.
- Xu R H. Study on metrial basis of Wuzhuyu decoction in the treatment of headache [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2016.
- [18] Zhang L, Brett C M, Giacomini K M. Role of organic cation transporters in drug absorption and elimination [J]. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 1998, 38: 431-460.
- [19] Zhang Y N, Yang Y F, Yang X W, et al. Blood-brain barrier permeability and neuroprotective effects of three main alkaloids from the fruits of *Euodia rutaecarpa* with MDCK-pHMDR cell monolayer and PC12 cell line [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98: 82-87.
- [20] Yang Y F, Zhang Y N, Zhang Y B, et al. Simultaneous quantification of evodiamine, rutaecarpine, and dehydroecodiamine in rat cerebrospinal fluid and cerebral nuclei after oral administration by UPLC-MS/MS [J]. J Chin Pharm Sci, 2022, 31(1): 13-22.
- [21] Zhang Y B, Yan T T, Sun D X, et al. Structure-activity relationships of the main bioactive constituents of *Euodia rutaecarpa* on aryl hydrocarbon receptor activation and associated bile acid homeostasis [J]. Drug Metab Dispos, 2018, 46: 1030-1040.
- [22] Yan R, Wang Y, Shen W J, et al. Comparative pharmacokinetics of dehydroevodiamine and coptisine in rat plasma after oral administration of single herbs and Zuojinwan prescription [J]. Fitoterapia, 2011, 82(8): 1152-1159.
- [23] Qian P, Zhang Y B, Yang Y F, et al. Pharmacokinetics studies of 12 alkaloids in rat plasma after oral administration of Zuojin and Fan-Zuojin formulas [J]. Molecules, 2017, 22(2): 214.
- [24] Liang S Y, Zeng Y C, Jiang Q Q, et al. Pharmacokinetic studies of multi-bioactive components in rat plasma after oral administration of Xintiantai I extract and effects of guide drug borneol on pharmacokinetics [J]. Chin Herb Med, 2020, 12(1): 79-87.
- [25] Kim A H, Kim B H, Shin D S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of JES9501 after single and multiple oral administration in healthy subjects [J]. J Korean Soc Clin Pharmacol Ther, 2013, 21(2): 141-149.
- [26] 李文兰, 孙向明, 陈晨, 等. 基于UPLC-Q-TOF MS的吴茱萸致肝毒性部位及入血成分分析 [J]. 质谱学报, 2017, 38(3): 282-293.
- Li W L, Sun X M, Chen C, et al. Analysis of *Euodia rutaecarpa* hepatotoxic part and absorbed components in rat serum based on UPLC-TOF MS [J]. J Chin Mass Spectr Soc, 2017, 38(3): 282-293.
- [27] 孙向明, 胡扬, 温静, 等. 吴茱萸致肝毒性部位在大鼠体内的多样性分析 [J]. 质谱学报, 2021, 42(6): 1113-1126.
- Sun X M, Hu Y, Wen J, et al. Diversity analysis of *Euodia Frustus* hepatotoxic part in rats [J]. J Chin Mass Spectr Soc, 2021, 42(6): 1113-1126.
- [28] 程宇欣, 陈两绵, 王智民, 等. UHPLC-QTOF-MS法分析鉴定吴茱萸水提物在大鼠血浆、尿液和粪便中的原形成分及其代谢产物 [J]. 药学学报, 2017, 52(7): 1157-1164.
- Cheng Y X, Chen L M, Wang Z M, et al. Analysis of major bioactive components and their metabolites in rats' plasma, urine and feces after oral administration of the aqueous extract of *Euodiae Fructus* by UHPLC-QTOF-MS [J]. Acta Pharm Sin, 2017, 52(7): 1157-1164.
- [29] Zhang G S, Shang X Q, Han W, et al. Synthesis, structural characterization, physicochemical properties and transformations of dehydroevodiamine and its hydrochloride salts [J]. Cryst Eng Comm, 2020, 22: 3777-3788.
- [30] 郑罗棋, 惠慧, 田港, 等. 基于网络药理学吴茱萸致肝毒性机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(2): 419-425.
- Zheng L Q, Hui H, Tian G, et al. Study on hepatotoxicity mechanism of *Euodiae Fructus* based on network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(2): 419-425.
- [31] 范琦琦, 李芝奇, 陈美琳, 等. 基于斑马鱼模型的吴茱萸提取物肝毒性评价 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1768-1775.
- Fan Q Q, Li Z Q, Chen M L, et al. Hepatotoxicity evaluation of *Euodiae Fructus* extract based on zebrafish mode [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(6): 1768-1775.
- [32] 栗焕焕, 张国琴, 邱紫莹, 等. 基于指纹图谱结合化学计量学的吴茱萸-甘草配伍减毒化学成分研究 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1730-1739.
- Li H H, Zhan G Q, Qiu Z Y, et al. Study on attenuating chemical compositions of *Euodiae Fructus-Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* compatibility based on fingerprints coupled with chemometrics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(6): 1730-1739.

[责任编辑 李红珠]