

马钱子及其制剂药动学研究进展

赵引利^{1,2}, 何燕宁^{1,2}, 杨宇杰^{1,3*}, 杨冬丽^{2,4}, 王春民^{2,4}

1. 承德医学院中药研究所, 河北 承德 067000

2. 颈复康药业集团有限公司, 河北 承德 067000

3. 河北省中药研究与开发重点实验室, 河北 承德 067000

4. 河北省中药新辅料工程技术研究中心, 河北 承德 067000

摘要: 从给药剂型和给药方式的角度入手, 就近年来对马钱子及其相关制剂的的药学研究进行概述。马钱子碱 ig 给药的绝对生物利用度为 33.0%~47.8%, 注射给药绝对生物利用度为 75%左右; 以马钱子碱为指标, 马钱子总碱 ig 给药后的血药浓度最高, 其次是马钱子碱, 马钱子粉的血药浓度最低; 马钱子碱或马钱子总碱脂质体注射给药后马钱子碱生物利用度有很大提高; 另外外用制剂可减少马钱子碱和土的宁在体内的量, 有利于降低毒性; 口服马钱子制剂可延长马钱子碱和土的宁的体内作用时间, 降低峰浓度。马钱子及其相关制剂的药学研究还较薄弱, 有待继续深入探索。

关键词: 马钱子; 马钱子碱; 土的宁; 药动学; 马钱子制剂

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2015)11-1710-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.11.027

Research progress on pharmacokinetics of *Strychnos nux-vomica* and its preparation

ZHAO Yin-li^{1,2}, HE Yan-ning^{1,2}, YANG Yu-jie^{1,3}, YANG Dong-li^{2,4}, WANG Chun-min^{2,4}

1. Institute of Chinese Materia Medica of Chengde Medical College, Chengde 067000, China

2. Jingfukang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chengde 067000, China

3. The Key Laboratory of Research and Development of Chinese Medicine of Hebei Province, Chengde 067000, China

4. New Excipients of Traditional Chinese Medicine Engineering Research Center of Hebei Province, Chengde 067000, China

Abstract: From the angle of dosage form and administration mode to start, the author reviewed the pharmacokinetics of *Strychnos nux-vomica* and its dosage forms in recent years. The absolute bioavailability of brucine by ig administration is 33.0%—47.8%, and that by injection is about 75%; With brucine as index, strychnos alkaloid by ig administration has the highest blood drug concentration, followed by brucine and nux vomica powder being the lowest; After injecting the brucine or strychnos alkaloid with liposome as a carrier, the brucine bioavailability was improved greatly; In addition, external preparation can reduce the content of brucine and strychnine in the body, which is beneficial to reduce the toxicity; Oral compound preparation extends the action time of brucine and strychnine *in vivo*, with reducing the peak concentration. However, the pharmacokinetic study on *S. nux-vomica* and its dosage forms is relatively weak and needs further exploration.

Key words: *Strychnos nux-vomica* L.; brucine; strychnine; pharmacokinetics; preparation of *Strychnos nux-vomica*

马钱子为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子, 具有通络止痛、散结消肿之功效, 炮制后入药, 多用于丸、散剂^[1]。马钱子的主要有效成分和有毒成分是生物碱^[2], 其中土的宁和马钱子碱的量在总生物碱中占 80%~90%^[3], 土的宁的毒性要强于马钱子碱, 但疗效却低于马钱子碱^[4]。由于

马钱子毒性较大, 治疗窗窄、半衰期短, 使得其临床应用受到限制^[5]。随着制剂技术的不断发展, 出现了马钱子碱脂质体、马钱子碱纳米粒、马钱子总碱囊泡、马钱子复方喷雾剂、马钱子复方凝胶等多种新剂型, 丰富了马钱子的应用, 但临床应用较少^[6]。主要由于新剂型存在安全性和有效性问题, 尚需大

收稿日期: 2014-12-06

作者简介: 赵引利 (1989—), 女, 硕士在读, 研究方向为体内药物分析。Tel: 15233410616 E-mail: zhaoyinli1989@sina.com

*通信作者 杨宇杰 (1969—), 女, 硕士, 教授, 硕士生导师, 主要从事中药新药研究与开发。Tel: 13831477909 E-mail: yyj196912@sina.com

量的实验研究证实。近年来对马钱子生物碱或总生物碱及其新制剂的药动学研究较多,对传统已上市的马钱子复方制剂的药动学研究较少。本文主要从给药剂型和给药途径2个方面就马钱子碱及其制剂药动学概况进行总结,以期对已上市马钱子相关制剂再评价提供参考,对正在研究当中的新剂型的安全性探讨提供借鉴,并希望能对马钱子新剂型的开发提供思路。

1 马钱子碱、马钱子总生物碱和马钱子药动学

1.1 ig 给药

1.1.1 马钱子碱 有研究表明^[7-8],给大鼠 ig 马钱子碱后,用 HPLC 对不同时间点血浆中马钱子碱的量进行测定,药物在体内的平均驻留时间(MRT)均为120 min左右,达峰时间均为10 min左右,马钱子碱在大鼠血浆的血药浓度-时间变化均符合二室模型。但峰浓度稍有差异,其中蔡皓等^[7]给大鼠 ig 马钱子碱 0.6 mg/kg, $C_{\max}$ 为 $(715 \pm 578) \mu\text{g/L}$; 屈艳格等^[8]给大鼠 ig 马钱子碱 1 mg/kg, $C_{\max}$ 为 $(510.270 \pm 35.280) \mu\text{g/L}$ 。陈军等^[9]给大鼠 ig 10 mg/kg 马钱子碱后,测定各时间点的血药浓度,实验表明 ig 给药后马钱子碱的绝对生物利用度为33.33%,远低于 ip 给药,考虑可能是胃肠道对马钱子碱的作用影响了马钱子碱的吸收。李晓天等^[10]研究了给小鼠 ig 60 mg/kg 和 40 mg/kg 马钱子碱后不同时间点的血药浓度及组织浓度,采用荧光分光光度法进行测定,血药浓度达峰时间分别为 (0.625 ± 0.075) 、 (0.535 ± 0.076) h,其绝对生物利用度经计算分别为47.80%、45.12%,得出的结论与陈军等^[9]相同,即马钱子碱在胃肠道的生物利用度较低。考察马钱子碱在小鼠体内的组织分布,得出马钱子碱在肝脏中的浓度最高,血中最低,且 ig 6 h 后组织浓度出现了明显下降,提示该药不容易在体内造成蓄积。朱燕娜等^[11]已通过对小鼠的毒性实验表明,马钱子碱并不影响肝、肾功能,这为研究含马钱子的复方制剂经长期用药后体内是否蓄积提供了理论依据。

通过上述结果可得出,ig 给予动物马钱子碱单体,吸收迅速,血药浓度达峰时间快,10~30 min 即可达到最高浓度;但由于吸收迅速导致血药浓度达峰前的采样点偏少,且给采血操作带来困难。尚未见给家兔 ig 马钱子碱单体的研究报道,缺乏多物种的体内数据和结论,有待进一步探索。

1.1.2 马钱子总生物碱 蔡皓等^[7]ig 给予大鼠 3

mg/kg 马钱子砂烫炮制品总生物碱溶液,于不同时间取血并检测,结果其马钱子碱的血药浓度相对较高,MRT 高达 (2.26 ± 0.50) h,约为单独 ig 马钱子碱溶液的1.5倍,为马钱子总生物碱增效减毒理论提供了理论支持。屈艳格等^[8]分别给大鼠 ig 马钱子总生物碱和优化马钱子总生物碱 1 mg/kg (按马钱子碱计),分别于给药后不同时间取血并处理,经 DAS 1.0 程序拟合,二者马钱子碱的药动学行为皆符合二室模型,与单独给予马钱子碱相比,马钱子中其他生物碱类能促进马钱子碱在体内吸收。

1.1.3 马钱子 马钱子粉体内药动学研究的给药方式集中在 ig 给药,蔡皓等^[7]给大鼠 ig 140 mg/kg 马钱子混悬液,在不同时间点取血样并检测,结果与马钱子碱单体和马钱子总生物碱相比,其马钱子碱的血药浓度最低。由于总生物碱占马钱子的2%~5%,除生物碱外还含有番木鳖苷、豆豉醇苷、绿原酸等^[12],笔者认为马钱子中马钱子碱的血药浓度低可能与其他非生物碱类成分对生物碱的竞争以及各成分在体内的相互作用有关。邹龙等^[13]考察了马钱子超微粉体和常规粉体 ig 后大鼠体内土的宁量的变化,经比较,2种粉体在体内的吸收均符合二室模型,土的宁的达峰时间约为30 min 和 50 min,说明粉体中的土的宁在体内的吸收也很迅速,但超微粉体吸收更快。马钱子超微粉体土的宁的最高血药浓度约为 $69.26 \mu\text{g/L}$,远大于常规粉体 $(51.13 \mu\text{g/L})$,说明超微粉体能提高土的宁的吸收程度。若以此深入开发,可以降低药物用量,节约成本,但需进一步进行药理毒理实验,因为药物有效成分并不是越多越好,需要寻找最佳点,还应考虑其他成分的吸收是否也受影响,其他成分也许会对主要有效成分或毒性成分产生竞争或促进作用,所以还需大量实验对超微粉体中其他成分的吸收、各成分的比例变化、药效和毒性增减进行考察,将对马钱子超微粉的临床应用提供药效和安全保障。

1.2 注射给药

1.2.1 马钱子碱 高颖等^[14]建立了 HPLC 测定大鼠血浆中马钱子碱的方法,大鼠 iv 10 mg/kg 马钱子碱,其 C-T 变化符合二室模型,AUC 为 $(187 \pm 6) \text{ min} \cdot \mu\text{g/mL}$ 。陈军等^[9]考察不同给药途径对马钱子碱体内药动学的影响,采用 iv 和 ip 给予大鼠 10 mg/kg 马钱子碱后,用 HPLC 测定不同取样点的血药浓度,结果 iv 给药后的 C-T 变化符合二室模型,而 ip 给药符合一室模型,且 ip 给药后的绝对生物利用度达

到了 74.9%，高于 iv 给药的绝对生物利用度。可见不同给药途径对马钱子碱的体内药动力学产生重要影响。陈军等^[15]建立了 HPLC 测定马钱子碱在荷瘤小鼠组织中浓度的方法，尾 iv 10 mg/kg 马钱子碱，结果马钱子碱在肿瘤中的浓度与血浆中的基本相当，表明马钱子碱进入肿瘤的特异性不强，需要靶向载体的辅助才能实现肿瘤靶向。这为马钱子碱抗肿瘤制剂的开发提供了指引。李晓天等^[16]给小鼠 iv 10 mg/kg 马钱子碱后，采用荧光分光光度法对其不同组织浓度进行测定，得出马钱子碱在小鼠体内有较广的分布，并与 ig 给药进行比较，2 种给药途径脏器分布相似，均以肝、肾浓度最高，且可穿透血脑屏障从而作用于中枢。为探索马钱子碱药理毒理机制提供了重要理论依据。

注射给药总体比 ig 给药的生物利用度高，在马钱子碱的应用中，若想提高其生物利用度，可以考虑将其开发为注射制剂，并提高靶向性，使单体用药量更少、疗效更好、安全系数更大。

1.2.2 马钱子总生物碱 蔡宝昌等^[17]给大鼠股 iv 马钱子生品总生物碱 2 mg/kg，于不同时间处死后取出各组织处理，用 RP-HPLC 检测土的宁 (S)、马钱子碱 (B)、土的宁氮氧化物 (SNO) 和马钱子碱氮氧化物 (BNO) 的量，研究的组织包括心、肝、脾、肺、肾、脑、脊髓、胃、小肠、脂肪、骨骼肌、睾丸、子宫和卵巢。因 4 种成分在总碱中的量不同，故它们在组织中的量有所差异，其中 S 在各个组织中量最高，且各组织中 4 种成分的量在 30 min 或 60 min 时达到最高，然后逐渐降低。各组织之间比较，S、B、SNO 和 BNO 在脑、脾、肾中分布较多，从脑和脊髓的分布来看，4 种成分的量均不低，证明它们可穿透血脑屏障作用于中枢，为马钱子作用机制和中毒解救提供实验依据。

2 马钱子相关制剂药理学

2.1 口服制剂

2.1.1 片剂 通痹灵片由桂枝芍药知母汤加制马钱子等组成，柯雪红等^[18]对人 po 通痹灵片后的血药浓度进行了测定，建立了固相萃取 HPLC 法，土的宁血药浓度范围为 60~921 μg/L。目前，对含马钱子制剂的人体内药动力学过程的研究相当少，主要集中在大鼠和小鼠，但毕竟物种之间存在差异性，如果能适当增加马钱子制剂在人体的体内过程研究，将对人体临床合理用药和用药安全性提供更具说服力的依据。

2.1.2 胶囊 腰痛宁胶囊是中药复方制剂，君药为制马钱子，其有效剂量和中毒剂量接近。有研究报道^[19-20]给大鼠 ig 腰痛宁粉悬浊液后土的宁的动力学行为符合二室开放模型。何婉瑛等^[20]给大鼠 ig 腰痛宁后，对马钱子碱和土的宁同时检测，实验表明马钱子碱和土的宁吸收迅速，消除较快，二者相比，土的宁具有更高的 AUC 值，其生物利用度更高。与单味马钱子或马钱子生物碱的结果^[7-10]比较，腰痛宁中马钱子碱和土的宁在体内作用时间更长，但达峰浓度较低，消除更慢，可能与药物存在状态、复方中其他药材的影响和组方的比例等有关。值得注意的是，胶囊 po 后在胃肠中崩解，然后发挥药效，给大鼠 ig 腰痛宁粉悬浊液，相当于少了崩解这一步，并不能完全真实反映腰痛宁胶囊在体内的过程，所以还需对动物服下整粒胶囊后的体内药动力学行为进行考察，才能更接近事实。

2.2 注射用制剂

近年来，人们对马钱子碱和马钱子总生物碱抗肿瘤作用进行了深入研究，在制剂形式上不断采用新技术，增加缓释性和靶向性。

2.2.1 脂质体 王琳等^[21]考察了马钱子碱脂质体 iv 给药后家兔的血药浓度变化，并比较了该脂质体与马钱子碱溶液的药动力学行为，研究表明，马钱子碱脂质体单次给药后在体内符合三室模型，而马钱子碱溶液符合二室模型。该脂质体在体内作用时间远远长于马钱子碱溶液，生物利用度有很大提高，且血药浓度较为平稳，为马钱子碱的临床应用提供了崭新的视角。张婷等^[22]研究了大鼠尾 iv 马钱子碱脂质体的体内药动力学变化，并与马钱子碱溶液作比较，房室模型拟合结果与王琳等^[21]一致，马钱子碱脂质体 AUC、MRT 明显增大，清除率 (CL) 显著降低，同样说明作为载体的脂质体可明显改善马钱子碱的体内行为。王伟等^[23]对马钱子碱隐形脂质体的大鼠体内药动力学进行了研究，该隐形脂质体比普通脂质体，AUC 提高了 8.6 倍，较普通脂质体更大，CL 等其他动力学参数也显著改善。隐形脂质体表面有亲水性修饰，可减少马钱子碱的中枢神经毒性，若马钱子碱的作用部位不在中枢，这种改善是有利的，但如果作用部位为中枢神经系统，那么这种改善将阻碍马钱子碱药效的正常发挥。所以关于此剂型的优化，应考虑到药物作用的靶器官，从而合理采用新技术。陈军等^[24]研究了 2 种膜材氢化大豆磷脂 (HSPC) 和大豆磷脂 (SPC) 制成的马钱子

碱脂质体的体外释放和大鼠 iv 后体内的药动学行为, 实验表明磷脂组成对马钱子碱脂质体在大鼠体内药动学行为有显著影响, 马钱子碱-HSPC 脂质体的 AUC_{0-t} 是 SPC 脂质体的 3.6 倍, MRT、稳态表观分布容积 (V_{ss}) 却仅为 SPC 脂质体的 37% 和 13%, 但并未找到 HPSC 脂质体提高血药浓度的主要原因。NGR 多肽 KNGRG 是含有门冬酰胺-甘氨酸-精氨酸序列的多肽, 王咏等^[25]考察了马钱子碱脂质体经 NGR 修饰尾 iv 后在大鼠体内的药动学行为, 并与马钱子碱隐形脂质体和马钱子碱溶液的药动学行为进行比较, NGR 修饰后马钱子碱在血液中的时间较长, 增加了 NGR 靶头可以稳定到达靶部位。

陈军等^[26]研究了不同磷脂组成对马钱子总生物碱脂质体中土的宁的药动学的影响, 3 种磷脂分别为 SPC、HSPC 和复合磷脂, 分别给大鼠尾 iv 后, 与 SPC 马钱子总生物碱脂质体相比, HSPC 脂质体中土的宁的药动学行为无显著变化, 而复合磷脂马钱子总生物碱脂质体能够明显提高土的宁的血药浓度, 血液中的 AUC_{0-t} 提高 1.8 倍, CL 降低, 这些有利于降低马钱子碱的毒性。侯婷等^[27]比较了复合磷脂马钱子总生物碱脂质体、SPC 脂质体、HSPC 脂质体以及马钱子总生物碱溶液 iv 后在大鼠体内的药动学行为, 以马钱子碱为指标, 结果表明复合磷脂脂质体对于 SPC 脂质体而言, 除 AUC 稍有提高外, 其余药动学参数并无明显改变, 与陈军等^[26]的研究结果有所不同, 原因尚不明确; HPSC 脂质体中马钱子碱的生物利用度达到 SPC 的 13.3 倍, 远远高于马钱子碱脂质体。总体来说马钱子总生物碱脂质体还有很大的研究空间, 将为马钱子相关制剂研究提供技术和理论支持。

2.2.2 纳米粒 赵继会等^[28]研究了家兔耳缘 iv 马钱子碱聚乳酸纳米粒 (Bru-PLA-NPs) 后血浆中马钱子碱的浓度, 并与家兔耳缘 iv 马钱子碱溶液的血药浓度进行比较。结果 Bru-PLA-NPs 给药后马钱子碱的生物利用度较马钱子碱溶液提高了 8.7 倍, 消除半衰期提高 6.6 倍, 表明 Bru-PLA-NPs 对马钱子碱在家兔体内的药动学行为产生了显著影响, 有望使马钱子碱在抗肿瘤方面发挥更好的疗效。秦建民等^[29]研制了马钱子碱免疫纳米微粒, 并观察其与马钱子碱纳米粒和马钱子碱溶液在大鼠体内的药物代谢特点。2 种纳米粒在体内的代谢过程较接近, 且表现出明显的缓释性, 而马钱子碱溶液代谢迅速, 马钱子碱免疫纳米微粒的药物代谢行为符合非房室模型。

这种研制技术使马钱子碱抗肿瘤过程更具有靶向性和缓释性, 降低马钱子碱的毒性, 使用药更安全。

2.3 外用制剂

2.3.1 凝胶剂 由于马钱子的毒性机制主要在中枢系统和心血管系统, 故经皮给药既有利于在局部起效, 又可减少血药浓度, 可能会降低毒性。王绚等^[30]研究了马钱子碱、马钱子总生物碱和优化马钱子总生物碱 3 种凝胶剂经皮给药后马钱子碱在小鼠体内的药动学行为。结果显示, 3 种凝胶剂在体内的行为均符合二室模型, 优化马钱子总生物碱凝胶剂给药后马钱子碱吸收最强, 可能与土的宁的量减少, 其他生物碱的量相对增多有关。李静雅等^[31]还研究了马钱子总碱囊泡凝胶在大鼠体内的组织分布情况, 土的宁和马钱子碱主要分布在肺、肝、肾、小肠, 在心脏、脑组织中的分布量较低, 有利于降低中枢毒性和心脏毒性。马钱子碱在组织中的量偏低, 经皮给药确实降低了其在体内的水平, 但是这种降低, 是否对疗效产生影响, 还需要有力的实验证据。

2.3.2 搽剂 马钱子为伤痛外搽酊中一味有毒的药材, 蒋孟良等^[32]采用高效毛细管电泳法对伤痛外搽酊中的毒性成分土的宁在家兔体内的透皮吸收量进行了测定, 结果在低剂量组未在家兔血液中检出土的宁, 在高剂量组中土的宁的量为 32.44 $\mu\text{g/L}$, 表明土的宁在家兔体内仅有极微量的透皮吸收。但近年来对含马钱子搽剂的体内研究并不多, 为了加强用药的安全性, 有必要对其进行动物的药动学研究。

2.3.3 贴剂 陈军等^[33]主要考察了马钱子碱贴膏剂在体内是否具有剂量依赖性, 经测定 3 个不同剂量的贴膏经皮给药后马钱子碱在大鼠体内的血药浓度, 未发现剂量对马钱子碱的体内的药动学行为有影响, 且给药后 8~12 h 才达到峰浓度, 36 h 仍可测到, 表明吸收缓慢, 可能安全性较高, 但还需进行体内蓄积试验, 以确保患者用药安全。

3 结语

《中国药典》2010 年版收载的含马钱子中成药共计 14 种, 以片剂、丸剂、胶囊剂居多, 剂型和作用单一^[34]。这使得马钱子临床应用受限, 尽管已经开始引入脂质体、凝胶等新剂型^[6], 治疗作用也扩展到癌症等疾病^[35-36], 但真正应用的还较少^[6]。近几年, 通过对马钱子及其制剂药动学的研究, 马钱子新剂型不断改进, 提高了靶向性和控制释放速度, 为其疗效和安全性的提升奠定了基础。但关于已上市的含马钱子复方制剂药动学研究较为薄

弱,多为外用制剂体内过程研究,而口服制剂的相关研究较少,不利于了解药物作用机制、改进用药方案和提高临床用药安全性。随着新剂型的不断引入和马钱子及其制剂药动力学研究不断深入,其治疗机制将不断清晰,使得马钱子能更安全地发挥其最大功效。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 张小军,金日显,陈燕军. 马钱子及其制剂的药动力学研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(1): 75-78.
- [3] 王 绚,陈 军,蔡宝昌. 马钱子体内分析研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 258-262.
- [4] 蔡宝昌,陈 军,陈志鹏. 一种提取纯化马钱子总生物碱的方法及其在制药中的应用: 中国, CN 101804096 A [P]. 2010-8-18.
- [5] 常文华,陆 斌. 腰痛宁胶囊致血压升高 4 例 [J]. 新疆中医药, 2008, 26(4): 35-36.
- [6] 曹 欢,管庆霞,张 亮. 马钱子新型制剂研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(4): 622-624.
- [7] 蔡 皓,王丹丹,刘 晓,等. 马钱子碱、马钱子总生物碱与马钱子粉在大鼠体内药动学的比较 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(14): 2160-2163.
- [8] 屈艳格,陈 军,王冬月,等. 马钱子生物碱类成分经口给药后在大鼠体内的药动力学研究 [J]. 中草药, 2013, 44(8): 1008-1012.
- [9] 陈 军,胡 巍,蔡宝昌,等. 马钱子碱在大鼠体内的药动学 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(10): 778-780.
- [10] 李晓天,陈西敬,王广基. 口服马钱子碱后小鼠体内的药动力学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(6): 452-454.
- [11] 朱燕娜,鲍梦周,陈 迪,等. Brucine 毒性作用的实验研究 [J]. 河南医学研究, 1994, 3(2): 107-109.
- [12] 朱龙涛,龚千锋,易炳学,等. 马钱子的炮制和化学成分、药理毒理研究进展 [J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(3): 98-100.
- [13] 邹 龙,桂 卉,黄世超,等. 不同粒径马钱子粉体中士的宁在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(12): 1568-1570.
- [14] 高 颖,陈 军,蔡宝昌,等. HPLC 法测定大鼠血浆中马钱子碱的浓度 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(12): 2036-2039.
- [15] 陈 军,侯 婷,蔡宝昌,等. HPLC 法测定荷瘤小鼠组织中马钱子碱的浓度 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(4): 429-432.
- [16] 李晓天,张丽容,王天奎,等. 马钱子碱在小鼠体内的组织分布 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(3): 342-344.
- [17] 蔡宝昌,徐晓月,潘 扬,等. 马钱子生物碱在大鼠体内的组织分布 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(4): 421-424.
- [18] 柯雪红,陈纪藩. 固相萃取反相高效液相色谱法测定通痹灵人血清中士的宁浓度 [J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(3): 237-239.
- [19] 邵艳新. 腰痛宁胶囊中士的宁含量测定方法及其药代动力学研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2006.
- [20] 何婉瑛,张立国,倪力军. 大鼠口服灌胃腰痛宁粉的药物代谢动力学 [J]. 华东理工大学学报, 2014, 40(4): 444-448.
- [21] 王 琳,蔡宝昌,杨 欢,等. 马钱子碱溶液和马钱子碱脂质体在家兔体内的药代动力学比较研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(3): 165-167.
- [22] 张 婷,陈 军,王 玮,等. 马钱子碱脂质体在大鼠体内的药物动力学研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(1): 69-71.
- [23] 王 玮,陈 军,蔡宝昌,等. 马钱子碱隐形脂质体在大鼠体内的药物动力学 [J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(3): 199-201.
- [24] 陈 军,蔡宝昌,王 玮,等. 磷脂组成对马钱子碱脂质体在大鼠体内药物动力学的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(5): 348-351.
- [25] 王 咏,陈 军,林爱华,等. NGR 修饰的马钱子碱脂质体在大鼠体内的药动学 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(11): 1132-1137.
- [26] 陈 军,肖寒露,蔡宝昌,等. 磷脂组成对马钱子总生物碱脂质体药动学的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(24): 1944-1947.
- [27] 侯 婷,陈 军,蔡宝昌,等. 马钱子总生物碱脂质体静脉注射给药后马钱子碱在大鼠体内的药物动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10): 1353-1357.
- [28] 赵继会,刘召林,孙占国,等. 马钱子碱聚乳酸纳米粒在家兔体内的药动力学研究 [J]. 中草药, 2009, 40(9): 1422-1425.
- [29] 秦建民,杨 林,撒忠秋,等. 马钱子碱免疫纳米微粒的研制及药代动力学特点 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(29): 5331-5335.
- [30] 王 绚,陈 军,屈艳格,等. 马钱子生物碱类成分经皮给药后在小鼠体内的药动力学研究 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2484-2488.
- [31] 李静雅,苗凤茹,朱 丹,等. 马钱子总碱囊泡凝胶经皮给药后在大鼠组织中的分布研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 327-331.
- [32] 蒋孟良,张春桃,林晓东,等. 高效毛细管电泳法测定伤痛外搽剂中毒性成分的透皮吸收量 [J]. 中国现代应用药理学杂志, 2002, 19(2): 117-119.
- [33] 陈 军,李 磊,祁 艳,等. 马钱子碱贴膏剂的制备与药动力学研究 [J]. 中药材, 2012, 35(8): 1295-1298.
- [34] 王淑静,吕 靖. 2010 年版中国药典含马钱子的中成药分析 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(23): 9-10.
- [35] 徐 睿,吕晓宇,蔡宝昌,等. 马钱子碱对人肝癌细胞 HepG2 细胞膜电位和通透性的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(11): 1692-1696.
- [36] Jensen A A, Gharagozloo P, Birdsall N J, et al. Pharmacological characterization of strychnine and brucine analogues at glycine and alpha7 nicotinic acetylcholine receptors [J]. Eur J Pharmacol, 2006, 539(1/2): 27-33.