

不同化学环境下的马钱子碱和土的宁在大鼠肝微粒体内代谢动力学研究

黄国勇¹, 蒋且英², 梁新丽¹, 廖正根^{1*}, 罗云¹, 季苗苗¹, 刘玉婷¹, 孔小强¹

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学 实验动物科技中心, 江西 南昌 330004

摘要: 目的 研究马钱子碱(BRU)与土的宁(STR)单体、马钱子总生物碱和马钱子提取物中活性成分 BRU 与 STR 在大鼠肝微粒体中的酶促反应动力学, 考察 BRU 与 STR 单体、马钱子总生物碱和提取物中的 BRU 与 STR 在大鼠肝微粒体中的代谢差异。方法 采用 LC-MS/MS 法测定 BRU 和 STR 单体、总生物碱和提取物中 BRU 和 STR 在体外代谢系统中的含量变化, 并计算其酶促反应动力学参数。结果 与 BRU 与 STR 单体组相比, 马钱子总生物碱和提取物中 2 种单体成分的最大反应速度($V_{\max}$)和米氏常数(K_m)值均显著降低; 与马钱子总碱组相比, 马钱子提取物中 2 种单体成分的 $V_{\max}$ 和 K_m 值均显著升高。马钱子总生物碱组、单体成分组和马钱子提取物组中 BRU 的清除率(CL_{int})之间无明显差异; 而三者中 STR 的 CL_{int} 依次减少。结论 马钱子总碱、马钱子提取物中的 BRU 和 STR 及 BRU 与 STR 单体均可被肝微粒体代谢, 且各组中 BRU 和 STR 的代谢动力学参数具有明显差异。

关键词: 马钱子碱; 土的宁; 不同化学环境; 总生物碱; 代谢动力学; LC-MS/MS

中图分类号: R285.61 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)12-2919-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.12.028

Pharmacokinetics study of brucine and strychnine in rat liver microsomes under different chemical environments

HUANG Guo-yong¹, JIANG Qie-ying², LIANG Xin-li¹, LIAO Zheng-gen¹, LUO Yun¹, JI Miao-miao¹, LIU Yu-ting¹, KONG Xiao-qiang¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

2. Laboratory Animal Science and Technology Center of Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

Abstract: Objective To study the enzyme kinetics of brucine (BRU) and strychnine (STR), total alkaloids, and monomers active components of BRU and STR in extracts of *Strychnos nux-vomica* in rat liver microsomes, and investigate metabolic differences between BRU and STR monomer, total alkaloids, and BRU and STR in extracts in rat liver microsomes. **Methods** The contents of BRU and STR in the monomers, total alkaloids, and extracts in the metabolic system *in vitro* were measured by LC-MS/MS method, and the kinetic parameters of the enzyme were calculated. **Results** Compared with monomer group, K_m and $V_{\max}$ value of BRU and STR in total alkaloids and extracts of *S. nux-vomica* were obviously decreased; Compared with total alkaloids, K_m and $V_{\max}$ value of BRU and STR monomers in *S. nux-vomica* were obviously increased. The CL_{int} of BRU among total alkaloids and monomer extracts groups had no significantly difference; And the CL_{int} of STR in three groups was successively decreased. **Conclusion** Total alkaloids, BRU and STR in *S. nux-vomica* extracts, and BRU and STR monomer can be metabolized by the liver microsomes, and the pharmacokinetic parameters of BRU and STR in all groups have significant differences in metabolism.

Key words: brucine; strychnine; different chemical environments; total alkaloids; pharmacokinetics; LC-MS/MS

马钱子始载于《本草纲目》,为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子^[1],具有消肿利咽、清热解毒、通痹止痛、散瘀消癥等功效^[2],

主要用于治疗风湿性关节炎和神经系统等疾病。马钱子的活性成分主要为以马钱子碱(brucine, BRU)和土的宁(strychnine, STR)为代表的生物碱,研

收稿日期: 2018-04-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660757); 江西省主要学科科学技术带头人培养计划(20162BCB22015)

作者简介: 黄国勇(1993—),在读硕士,从事中药生物药剂学研究。Tel: 15779577202 E-mail: jzhuanguoyong@163.com

*通信作者 廖正根(1967—),博士,教授,博士生导师,从事中药制剂及新剂型研究。Tel: (0791)87118658 E-mail: lyzlyg@163.com

究表明,马钱子总碱及 BRU 和 STR 单体都具有抗癌镇痛、改善微循环、修复面部神经损伤等广泛的药理作用^[3],然而由于其毒性尚未有单纯的马钱子、马钱子总碱及活性成分的制剂上市。目前有广泛的马钱子总碱、马钱子活性成分现代制剂研究,如透皮制剂、微乳、脂质体等制剂^[4-6],试图开发出以降低毒性保持药效为目的的现代制剂。

药物被开发成新药的前提必须要进行相关代谢动力学研究,研究药物代谢能有效评估药物的安全等级^[7],对临床合理用药和剂量设计具有重要指导意义^[8]。目前,蔡皓等^[9]比较研究了马钱子单体、总生物碱和马钱子粉的药动学规律,而未见文献报道马钱子生物碱单体、总生物碱和马钱子提取物的体外代谢研究。由于中药是多种成分组成的复杂体系,多种成分的联合使用会对酶产生竞争或非竞争性抑制作用,从而改变药物活性成分的代谢过程。故本实验对 BRU 和 STR 单体、总生物碱和马钱子提取物中 BRU 和 STR 的代谢动力学进行研究,并对 BRU 和 STR 在不同化学环境下的代谢动力学参数进行比较。

1 材料

SIGMA3-18K 高速冷冻离心机(德国 Sigma 公司);UV-2550 紫外分光光度计(岛津-GL 消耗品销售有限公司);QYC-200 恒温摇床(上海福玛实验设备有限公司);Agilent 1290-AB QTRAP4500 三重四级杆-线性离子阱液质联用(美国安捷伦科技有限公司),配自动进样器、在线脱气机、柱温箱、二元泵、ESI 离子源、三重四极杆-离子阱质谱分析器和检测器。对照品 BRU(批号 BCTG-0209)、STR(批号 BCTG-0126)、苦参碱(批号 BCTG-0359)均购自中药固体制剂制造技术国家工程研究中心,质量分数均 $\geq 98\%$;马钱子提取物(自制,经 HPLC 检测 BRU 和 STR 的质量分数分别为 3.87%、7.19%),马钱子总生物碱(自制,经 HPLC 检测 BRU 和 STR 质量分数分别为 20.6%和 39.9%,含总碱 60.5%),磷酸盐缓冲液(PBS)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、牛血清蛋白、NADPH- Na_4 还原型辅酶 II 四钠(NADPH,北京索莱宝科技有限公司),甲醇、乙腈均为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

正常 SD 大鼠,雄性,体质量(200 ± 20)g,江西中医药大学实验动物科技中心提供,许可证编号 SCXK(赣)2017-1226,实验前适应性饲养 1 周。

2 方法与结果

2.1 溶液的配制

2.1.1 BRU 和 STR 混合对照品溶液的配制 精密称取 BRU 和 STR 对照品适量于同一量瓶,用甲醇溶解并制成浓度均为 $100 \mu\text{mol/L}$ 的 BRU 和 STR 混合对照品储备液;精密量取适量,用甲醇稀释成 3.00、4.29、5.00、7.50、10.00、15.00、30.00 $\mu\text{mol/L}$ 系列浓度的对照品溶液,备用。

2.1.2 马钱子提取物溶液的配制 称取适量的马钱子水提浸膏 0.1 g,用双蒸水溶解并制成质量浓度为 0.5 mg/mL 的储备液,分别稀释至不同质量浓度,备用。

2.1.3 马钱子总生物碱溶液配制 称取适量马钱子总生物碱 0.5 mg,用双蒸水溶解并制成质量浓度为 0.05 mg/mL 的储备液,分别稀释至不同质量浓度,备用。

2.1.4 内标溶液的配制 精密称取适量的苦参碱对照品,用甲醇溶解并制成质量浓度为 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液,保存备用。

2.2 肝微粒体的制备^[10]

大鼠 6 只,实验前禁食不禁水 12 h,用 10%水合氯醛将大鼠麻醉后(以下均在冰浴上进行),迅速打开腹腔,用冰冷的 PBS 缓冲液经肝门静脉灌洗肝脏,同时下腔静脉剪开一小口,释放灌洗液,当肝脏灌洗至土黄色时,剪下肝脏,用滤纸吸干称定质量,每克肝脏加入 4 mL 冰冷的 PBS 缓冲液,在冰浴中匀浆制备肝匀浆液。匀浆液先于 0°C 、 $9\,000 \times g$ 离心 20 min,取上清液加冰冷 88 mmol/L CaCl_2 的溶液(按每毫升上清液加 0.1 mL),混匀后冰浴 5 min,再于 0°C 、 $27\,000 \times g$ 离心 20 min,弃去上清液,沉淀用 PBS-20%甘油缓冲液反复吹打均匀,分装,分别于 4°C 保存备用。利用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定肝微粒体的总蛋白浓度。

2.3 检测条件

2.3.1 色谱条件 Agilent Zorbax Eclipse Plus C_{18} 柱($100 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$, $3.5 \mu\text{m}$);流动相为 10 mmol/L 乙酸铵(含有 0.04%甲酸)的溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱:0~1.0 min, 5% B;1.0~1.5 min, 5%~90% B;1.5~3.0 min, 90% B;3.0~3.1 min, 90%~5% B;3.1~5.0 min, 5% B;体积流量 0.4 mL/min;柱温 25°C ;进样量 1 μL 。

2.3.2 质谱条件 采用电喷雾离子化源(ESI)进行正离子检测,检测模式为多反应检测(MRM),离

子化电压 (IS) 5.5 kV; 离子源温度 (TEM) 为 550 °C; 气帘气 (CUR) 为 241 kPa; 喷雾气 (GS1) 为 350 kPa; 辅助加热气 (GS2) 为 310 kPa, 扫描方式为多离子反应监控 (MIM), 用于定量分析的监控离子为 BRU m/z 395.3~324.4、STR m/z 335.2~184.2、苦参碱 m/z 249.3~148.3。利用以上条件分析 BRU、STR 和苦参碱 (内标) 含量。

2.4 温孵系统

反应体系总体积为 200 μL , 反应体系包含 NADPH (1 mmol/mL)、肝微粒体蛋白 (1 mg/mL)、PBS 缓冲液 (1 mol/L, pH 值 7.4) 以及适量用甲醇配制的底物, 每个反应体系中分别加入不同浓度的 BRU 和 STR 混合对照品溶液、马钱子提取物及马钱子总生物碱溶液各 10 μL , 反应体系中甲醇终体积分数小于 1%。37 °C 恒温振荡 (150 r/min) 一定时间后, 立即加入含 100 ng/mL 苦参碱的 200 μL 冰冷的乙腈终止反应。

2.5 样品的处理

取上述温孵后的反应体系离心 (16 000 $\times g$) 10 min, 精密吸取一定量上清液按上述检测条件进行 LC-MS/MS 测定。

2.6 统计学处理

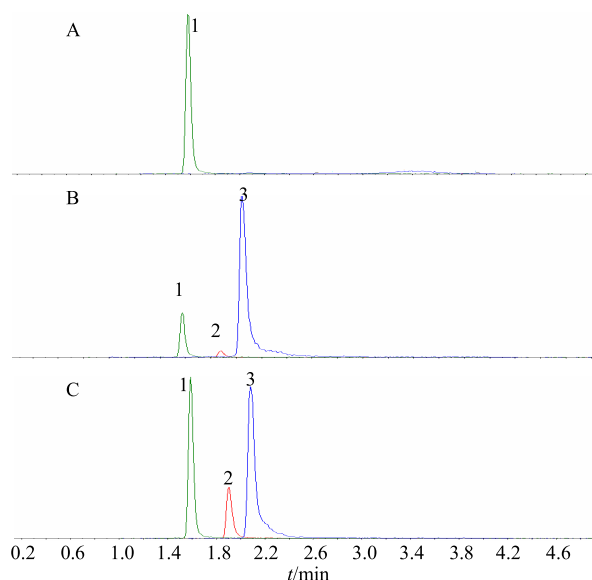
应用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行处理, 用 One-way ANOVA 方差分析, Dunnett、LSD、SNK 进行组间比较, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2.7 方法专属性

制备不同肝微粒体温孵样品: 一是空白肝微粒体加入内标溶液 (图 1-A); 二是空白肝微粒体加入 BRU 和 STR 混合对照品溶液和内标, 不加 NADPH (图 1-B); 三是加了 NADPH 和内标的孵育样品 (图 1-C); 按“2.5”项下方法处理后测定并记录相应的色谱图。结果见图 1, BRU 和 STR 与其他峰分离良好, 空白温孵液中内源性物质无干扰。

2.8 线性关系考察

在空白温孵液中加入不同浓度的 BRU 和 STR 混合对照品溶液, 使 BRU 和 STR 最终浓度分别为 0.150、0.250、0.375、0.500、0.750、1.500 $\mu\text{mol/L}$, 按“2.5”项下方法处理后进样测定, 分别以 BRU 和 STR 峰面积对苦参碱峰面积的比值 (Y_1 、 Y_2) 为纵坐标, 以浓度 (X_1 、 X_2) 为横坐标, 进行线性回归。结果 BRU 和 STR 在 0.150~1.500 $\mu\text{mol/L}$ 内线性良好, 其回归方程分别为 $Y_1 = 0.006\ 03\ X_1 + 0.057$,



A-空白肝微粒体加内标 B-空白肝微粒体加对照品加内标 C-含内标的温孵样品 1-苦参碱 2-马钱子碱 3-土的宁
A-blank liver microsomes with internal standard B-blank liver microsomes with reference substance and internal standard C-liver microsomes samples with internal standard 1-matrine 2-BRU 3-STR

图1 大鼠肝微粒体温孵液中马钱子碱、土的宁 LC-MS/MS 离子流图

Fig. 1 LC-MS/MS ion flow map of BRU and STR in rat liver particulate body temperature incubator

$r = 0.999\ 3$; $Y_2 = 0.008\ 85\ X_2 + 0.048\ 9$, $r = 0.999\ 6$ 。

2.9 提取回收率试验

在空白温孵液中加入不同浓度的 BRU 和 STR 溶液, 配制成低、中、高浓度 (0.150、0.375、1.000 $\mu\text{mol/L}$) 的溶液, 每个浓度各 5 份, 按“2.5”项下方法处理后进样测定, 记录 BRU 和 STR 的峰面积, 与对应的对照品溶液浓度进行比较, 求得 BRU 和 STR 的提取回收率。结果 BRU 提取回收率为 101%~108%, STR 提取回收率为 103%~111%, RSD 均在 2.8%~3.4%, 符合要求。

2.10 日内、日间精密度考察

在空白温孵液中加入不同浓度的 BRU 和 STR 溶液, 配制成低、中、高浓度 (0.150、0.375、1.000 $\mu\text{mol/L}$) 的溶液, 每个浓度各 5 份, 按“2.5”项下方法处理后进样测定, 连续测定 3 d, 记录 BRU 和 STR 的峰面积, 与对应的对照品溶液浓度进行比较, 求得 BRU 和 STR 的 RSD。结果 BRU 和 STR 日内精密度 RSD 分别为 2%~3%、1.8%~2.9%; 日间精密度 RSD 分别为 2%~7%、3%~9%, 均小于 15%, 符合要求。

2.11 BRU 和 STR 单体、马钱子总生物碱及马钱子提取物在大鼠肝微粒体中的酶促反应动力学

2.11.1 孵育时间对 BRU 和 STR 单体代谢的影响 孵育体系中 BRU 和 STR 的浓度分别为 1 $\mu\text{mol/L}$ ，肝微粒体蛋白质量浓度为 1.0 mg/mL ，按“2.4”项下方法孵育，分别于 0、15、30、60、90、120 min 取样，按“2.5”项下方法处理样品后进行 LC-MS/MS 检测，结果代入随行的标准曲线计算出各时间点的剩余底物浓度，以代谢量对时间做图，即得不同孵育时间对 BRU 和 STR 代谢的影响。结果见图 2。在 0~30 min 内，BRU 和 STR 呈线性消除，30~60 min 消除速度减缓，60~120 min 几乎无变化，故本实验所选孵育时间为 30 min。

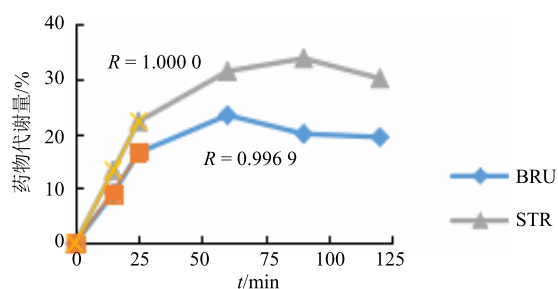


图2 不同时间对 BRU 和 STR 代谢的影响

Fig. 2 Effects of different time on BRU and STR metabolism

2.11.2 肝微粒体蛋白质量浓度对 BRU 和 STR 单体代谢的影响 孵育体系中 BRU 和 STR 浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ ，肝微粒体蛋白质量浓度分别为 0、0.25、0.50、1.00 mg/mL ，按“2.4”项下方法，37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温振荡孵育 30 min 取样，按“2.5”项下处理后进行 LC-MS/MS 检测，结果代入随行的标准曲线计算出不同质量浓度肝微粒体下 BRU 和 STR 的剩余底物浓度，以剩余底物浓度对肝微粒体浓度做图，即得不同肝微粒体浓度对 BRU 和 STR 代谢的影响。结果见图 3。

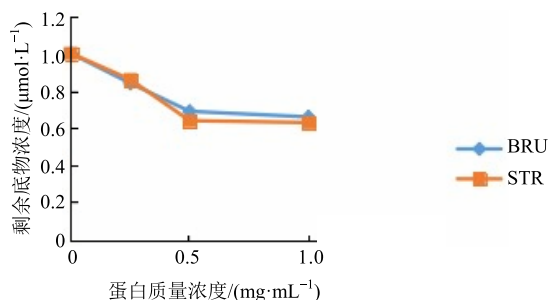


图3 肝微粒体蛋白浓度对 BRU 和 STR 代谢的影响

Fig. 3 Effects of liver microsomal protein concentration on BRU and STR metabolism

BRU 和 STR 在蛋白质量浓度为 0~0.50 mg/mL 呈线性消除，消除速率随着肝微粒体的浓度增加而加快，而在蛋白质量浓度为 0.50~1.00 mg/mL 消除减缓。综合二者消除情况，选择肝微粒体蛋白质量浓度为 1.00 mg/mL 。

2.11.3 底物浓度对 BRU 和 STR 单体代谢速率的影响 在肝微粒体温孵液中分别加入不同浓度的 BRU 和 STR，使二者浓度都为 0.250、0.480、0.677、1.000、1.500 $\mu\text{mol/L}$ ，肝微粒体蛋白质量浓度为 1.0 mg/mL ，温孵时间为 30 min。按“2.5”项下处理后进行 LC-MS/MS 检测，结果代入随行的标准曲线计算出不同初始浓度的 BRU 和 STR 下，BRU 和 STR 的剩余底物浓度，以减少量占初始量的百分比对底物初始浓度做图，结果见图 4。当底物浓度在 0.250~1.000 $\mu\text{mol/L}$ 时，反应速度随底物浓度增加而骤增，两者都呈成正比，当底物浓度大于 1.000 $\mu\text{mol/L}$ 时，反应速度不再增加，BRU 和 STR 的代谢速率呈现饱和动力学的特性。

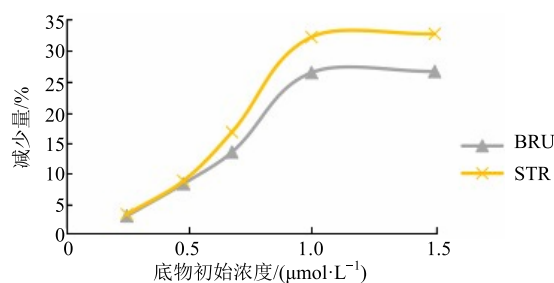


图4 底物浓度对 BRU 和 STR 代谢的影响

Fig. 4 Effects of substrate concentration on BRU and STR metabolism

2.11.4 BRU 和 STR 单体、马钱子总生物碱及马钱子提取物在大鼠肝微粒体中的代谢动力学研究 在肝微粒体温孵液中分别加入不同浓度的 BRU 和 STR 单体、马钱子提取物及马钱子总生物碱，各体系中终浓度以含 BRU 和 STR 浓度计分别为 0.250、0.480、0.677、1.000、1.500 $\mu\text{mol/L}$ ，肝微粒体蛋白质量浓度为 1.0 mg/mL ，温孵时间为 30 min。按“2.5”项下处理后进行 LC-MS/MS 检测，结果根据米氏方程与双倒数做图法 Lineweaver-Burkplot，分别求得 BRU 和 STR 单体、马钱子总生物碱及马钱子提取物中的单体成分在肝微粒体代谢反应的最大速率 (V_{max})、米氏常数 (K_m) 和肝内消除率 (CL_{int} ， $\text{CL}_{\text{int}} = V_{\text{max}}/K_m$)，结果见表 1。由表 1 可知，与单体组相比，马钱子总生物碱和提取物中 2 种单体成分

表 1 BRU 和 STR 单体、马钱子总碱及马钱子提取物中的单体成分在大鼠肝微粒体中的酶促反应动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 1 Kinetical parameters of enzymatic reaction of BRU and STR monomers, total alkaloids, and monomeric components in extracts rat liver microsomes ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	成分	$V_{\max}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1})$	$K_m/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	$CL_{\text{int}}/(\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1})$
单体成分	BRU	0.150 ± 0.040	12.03 ± 2.65	0.0124 ± 0.0007
	STR	0.120 ± 0.020	9.27 ± 1.53	0.0128 ± 0.0003
马钱子总生物碱	BRU	$0.050 \pm 0.010^*$	$4.16 \pm 1.07^{**}$	0.0120 ± 0.0008
	STR	$0.060 \pm 0.010^{**}$	$3.94 \pm 0.20^{**}$	$0.0141 \pm 0.0002^*$
马钱子提取物	BRU	$0.090 \pm 0.003^{*\Delta\Delta}$	$7.68 \pm 0.26^{*\Delta\Delta}$	0.0124 ± 0.0002
	STR	$0.070 \pm 0.004^{*\Delta}$	$6.32 \pm 1.17^{*\Delta}$	$0.0113 \pm 0.0014^{\Delta}$

与 BRU 和 STR 单体组比较: $^*P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$; 与马钱子总生物碱组比较: $^{\Delta}P < 0.05$ $^{\Delta\Delta}P < 0.01$

$^*P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ vs BRU and STR monomer group; $^{\Delta}P < 0.05$ $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ vs total alkaloid of strychnine group

的 $V_{\max}$ 和 K_m 值均显著降低; 与马钱子总生物碱相比, 马钱子提取物中 2 种单体成分的 $V_{\max}$ 和 K_m 值均显著升高。马钱子总生物碱组、单体成分组中和马钱子提取物组中的 BRU 的 CL_{int} 无明显差异; 而三者中 STR 的 CL_{int} 依次减少。

3 讨论

CYP450 酶是重要的药物 I 相代谢酶, 人的体内约有 75% 的药物代谢通过 CYP450 酶进行^[11], 这类酶需要有 NADPH 的存在才能完成对药物的代谢。在本研究过程中发现, 当反应体系中不加入 NADPH 时, 未见底物浓度下降, 当反应体系中加入 NADPH 时, 可见底物浓度显著下降, 表明 BRU 和 STR 可以被 CYP450 酶代谢。本实验在进行孵育条件筛选过程中发现, BRU 和 STR 的代谢受孵育时间、蛋白浓度和底物浓度的影响, 符合一般药物代谢规律。

本实验用的马钱子提取物、马钱子总碱含 BRU 和 STR 总量分别 11.06%、60.5%, 马钱子提取除含有马钱子总生物碱之外, 还含有萜类、甾体及其苷类^[12]等成分; 马钱子总生物碱除含有 BRU 和 STR 之外, 还含有 β -可鲁勃林、伪土的宁、马钱子次碱等生物碱^[13], 表明它们与马钱子单体成分组中 BRU 和 STR 所处的化学环境不同。研究发现, 马钱子提取物和马钱子总生物碱及单体成分组中的 2 种成分的酶动力学参数有明显差异, 表明药物所处化学环境可能会影响药物酶促反应动力学的固有参数, 从而影响药物的 CL_{int} 。

内在清除率是反应药物代谢消除的重要指标^[14]。本实验中发现, 虽然单体成分组、总生物碱组和提取物组中 BRU 和 STR 的酶动力学参数有显著性差异, 但是 3 组中 BRU 的 CL_{int} 没有明显差异, 仅 STR

的 CL_{int} 有显著性差异, 表明化学环境对内在清除率的影响因化学成分的不同而不同, 提示新药研发和临床应用马钱子单体、总碱和提取物时应关注这种差异。

本研究中发现, 虽然马钱子单体成分组、总生物碱组和提取物组中 BRU 的 CL_{int} 无明显差异, 但是 K_m 有明显区别, K_m 代表药物对酶的亲和力, K_m 值越大, 则酶对底物的亲和能力越小^[15], 提示在将马钱子单体成分、总生物碱和提取物与其他药物配伍应用时, 如果配伍。药物是相同酶的底物, 这三者对酶的竞争结合力可能会有差异, 从而对配伍药物代谢的影响会有差异。

文献报道了马钱子粉、马钱子总碱和 BRU 的 MRT 分别为 (1.40 ± 0.60) 、 (2.26 ± 0.50) 、 (1.70 ± 0.70) h^[9], MRT 代表药物从体内消除 63.2% 所需要的时间, 本研究结果显示, 马钱子单体成分组、总生物碱组和提取物组 BRU 的 CL_{int} 与上述消除规律不同, 可能是整体动物体内存在肠道代谢、肾脏排泄等因素, 与体外代谢消除存在差异。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 吕丹, 蒋且英, 梁新丽, 等. 大鼠外翻肠囊法研究马钱子中马钱子碱、土的宁的肠吸收特性 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4): 31-35.
- [3] 丰伟. 马钱子巴布剂的研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [4] 刘若轩, 李丽明, 郭洁文, 等. 含毒性中药马钱子中成药的剂型与工艺分析 [J]. 今日药学, 2014, 24(12): 848-849.
- [5] 宋金春, 王玉广. 马钱子碱微乳的制备及其体外透皮吸收的研究 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(12): 928-931.

- [6] 邓旭坤, 蔡宝昌, 吕晓宇, 等. 马钱子碱及其脂质体对移植性荷瘤小鼠抗肿瘤作用的对比研究 [J]. 中草药, 2006, 37(3): 389-393.
- [7] Moreira F L, de Souza G H, Rodrigues I V, *et al.* A non-michaelian behavior of the *in vitro* metabolism of the pentacyclic triterpene alfa and beta amyrins by employing rat liver microsomes [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 84(5): 14-19.
- [8] 李敬来, 崔孟珣, 张振清, 等. 药物代谢动力学在药物研发中的意义及作用 [J]. 解放军药学报, 2010, 26(3): 258-261.
- [9] 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.
- [10] 向云亚, 蒋苏贞, 黄兆胜. HPLC 法测定 6-姜酚在大鼠肝微粒体中的含量 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(1): 74-76.
- [11] 陆兔林, 苏联麟, 季 德, 等. CYP450 酶与中药代谢相互作用及酶活性测定的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(18): 3524-3529.
- [12] 解宝仙, 唐文照, 王晓静. 马钱子的化学成分和药理作用研究进展药学研究, 2014, 33(10): 603-606.
- [13] 杨季伟, 蔡宝昌. 马钱子生物碱成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(12): 739-740.
- [14] Nikolic K, Agababa D. Prediction of hepatic microsomal intrinsic clearance and human clearance values for drugs [J]. *J Mol Graph Modell*, 2009, 28(3): 245-252.
- [15] 朱根华, 梁新丽, 廖正根, 等. 延胡索乙素及延胡索提取物在大鼠肝微粒体内代谢动力学研究 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(6): 30-33.