

# LC-ESI-MS/MS 测定苦参碱 及其在 HepG2 细胞模型中的摄取特性

冯超, 刘筱滢, 孙晓敏, 张峻颖, 吴春勇\*, 冯芳\*

(中国药科大学 药物质量与安全预警教育部重点实验室, 南京 210009)

**[摘要]** **目的:**建立灵敏、快速和高效的 LC-ESI-MS/MS 法测定 HepG2 细胞中苦参碱浓度,研究苦参碱在 HepG2 细胞上的摄取转运特性。**方法:**Hanbon Megres C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相 10 mmol·L<sup>-1</sup> 乙酸铵溶液(含 0.1% 甲酸)-甲醇(35:65);质谱采用正离子气动辅助电喷雾离子化(ESI),选择性反应监测(SRM)测定药物。以 HepG2 细胞作为体外模型,考察温度、药物浓度和多特异性有机阳离子转运系统的经典抑制剂对苦参碱在 HepG2 上摄取的影响。**结果:**HepG2 细胞裂解液中苦参碱在 0.05 ~ 50.0 nmol·L<sup>-1</sup> 线性关系良好,最低定量限为 0.05 nmol·L<sup>-1</sup>。与 37 °C 相比,苦参碱在 4 °C 时的 HepG2 细胞摄取量显著下降( $P < 0.001$ )。孵育液中药物浓度由 0.5 μmol·L<sup>-1</sup> 增加到 400 μmol·L<sup>-1</sup> 时,苦参碱的摄取率显著下降( $P < 0.01$ )。与抑制剂吡拉明、维拉帕米、奎尼丁和苯海拉明共孵育时,苦参碱的细胞摄取均显著下降( $P < 0.001$ )。**结论:**该法简便、快速、灵敏,可用于研究苦参碱在 HepG2 细胞中的摄取特性。苦参碱进入肝细胞以主动转运为主,其中多特异性有机阳离子转运系统介导的摄取转运是主要途径。

**[关键词]** 苦参碱; HepG2 细胞; 液相色谱-电喷雾串联质谱法; 细胞摄取

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)18-0089-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015180089

**Determination of Uptake Profiles of Matrine in HepG2 Cells by Using LC-ESI-MS/MS** FENG Chao, LIU Xiao-ying, SUN Xiao-min, ZHANG Jun-ying, WU Chun-yong\*, FENG Fang\* (*China Pharmaceutical University, Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, Ministry of Education, Nanjing 210009, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To develop a sensitive, rapid and effective LC-ESI-MS/MS method for investigating the uptake pathways and mechanisms of matrine in HepG2 cells. **Method:** Hanbon Megres RP-C<sub>18</sub> column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) was adopted. The mobile phase was 10 mmol·L<sup>-1</sup> ammonium acetate solution (containing 0.1% formic acid) -methanol (35:65). The MS quantification was performed by ESI ion source at the positive ion mode and selective reaction monitoring (SRM). With HepG2 cells as the *in vitro* model, the effect of temperature, drug concentration and selective inhibitors of polyspecific organic cation transporters on the cellular uptake of matrine were investigated. **Result:** Matrine in HepG2 cell lysate showed a good linearity within the range of 0.05 and 50.0 nmol·L<sup>-1</sup> and the lower limit of quantification was 0.05 nmol·L<sup>-1</sup>. The uptake at 4 °C was significantly lower ( $P < 0.001$ ) than that at 37 °C. The uptake was significantly decreased ( $P < 0.01$ ) when the concentration was increased from 0.5 μmol·L<sup>-1</sup> to 400 μmol·L<sup>-1</sup>. Furthermore, the uptake of matrine was significantly inhibited ( $P < 0.001$ ) by pyrilamine, verapamil, quinidine and diphenhydramine. **Conclusion:** A simple, sensitive and rapid LC-ESI-MS/MS method was developed to study the uptake mechanism of matrine in HepG2 cells. The uptake of matrine into HepG2 cells is an active transport mechanism, which is likely due to the

**[收稿日期]** 20150413(025)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81202989,81102819);江苏省自然科学基金项目(BK2012358);药物质量与安全预警教育部重点实验室开放课题(MKLDLP2013MS05)

**[第一作者]** 冯超,在读硕士,从事药物分析学和分子药代动力学等方面的研究,Tel:025-83271269, E-mail:fengc\_ac@163.com

**[通讯作者]** \*冯芳,博士,教授,从事药物(中药)体内过程研究、手性药物拆分及体内立体选择性药代动力学研究,Tel:025-83271301, E-mail:fengfang1@126.com;

\*吴春勇,博士,副教授,从事药物分析学和分子药代动力学等方面的研究,Tel:025-83271269, E-mail:analysis99@126.com

organic cation-sensitive transport system.

[Key words] matrine; HepG2 cells; LC-ESI-MS/MS; cellular uptake

苦参碱广泛存在于苦参、苦豆子和广豆根等豆科植物中。苦参碱具有抗炎、抗心律失常、抗纤维化、抗病毒、抗肿瘤等多种药理活性,尤其在治疗肝脏疾病方面受到极大的关注<sup>[1]</sup>。对多种原因引起的肝损伤及肝纤维化均有保护作用,临床上多用于治疗病毒性肝炎,并可有效抑制肝癌细胞的生长<sup>[1-4]</sup>。苦参碱在体内的药代动力学研究已有报道<sup>[5-8]</sup>。肠吸收研究显示苦参碱在肠道主要为被动扩散吸收<sup>[9-10]</sup>。大鼠尾静脉注射苦参碱后,在肝组织有着较高的浓度<sup>[11]</sup>,肝/血分配系数( $K_{p,liver}$ )计算为 5.5。因此苦参碱在肝脏上可能存在转运体介导的主动摄取转运过程。

肝细胞基底膜(肝血窦面)上表达有多种摄取转运体,可以介导肝对药物的摄取,影响药物在肝组织的分布,进而可能影响药物的代谢和排泄<sup>[12]</sup>。HepG2 细胞来源于人肝胚胎瘤细胞,表达有多种重要代谢酶和转运体<sup>[13]</sup>,对维生素 B<sub>1</sub>、槲皮素-3-硫酸酯、甲状腺素类似物(T<sub>1</sub>AM)等化合物的摄取存在主动转运过程<sup>[14-16]</sup>,能够提供关于药物的摄取转运及代谢等信息。

目前国内外未见苦参碱摄取进入肝脏的转运方式及机制方面的报道。本实验旨在建立测定苦参碱在肝细胞中含量的 LC-ESI-MS/MS 方法,并在此基础上利用 HepG2 细胞模型首次从细胞水平研究苦参碱的肝细胞摄取特性,探讨苦参碱的细胞摄取与转运体的内在联系,为指导苦参碱及苦参的单方、复方产品的临床合理用药与新药研发提供理论参考。

## 1 材料

LC-2010 型高效液相色谱系统(含 LC Solution 工作站软件,日本 Shimadzu),TSQ Quantum Ultra AM triple-quadrupole 型质谱仪(含 Xcalibur1.1 数据处理软件,美国 Finnigan),BT255 型电子天平(德国 Sartorius 公司),Milli-Q 型纯水仪(美国 Millipore 公司),UP-250 型手持式超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司),Infinite F50 型酶标仪(瑞士 TECAN 公司),XDS-1AZ 型显微镜(上海精密科学仪器有限公司),12 孔细胞培养板、细胞培养瓶(美国 Corning 公司),BHW-05 型恒温加热平台(上海博通化学科技有限公司)。

苦参碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110805-200508),石杉碱甲对照品(纯度 98%,南

京春秋生物工程有限公司),高糖 DMEM 培养基、胎牛血清、非必需氨基酸和 0.25% 胰蛋白酶-乙二胺四乙酸溶液、青霉素-链霉素双抗液均为 Gibco 产品,牛血清白蛋白(美国 Thermo 公司),甲醇为色谱纯(美国 TEDIA 公司),其他试剂与试药均为分析纯,水为去离子水。

## 2 方法

**2.1 色谱条件** Hanbon Megres C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相 10 mmol·L<sup>-1</sup> 乙酸钠溶液(含 0.1% 甲酸)-甲醇(35:65),流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,柱温 40 °C,进样量 20 μL。

**2.2 质谱条件** 柱后分流 0.3 mL·min<sup>-1</sup> 进入质谱仪,正离子气动辅助电喷雾离子化(ESI),离子检测为选择性反应监测(SRM),检测对象苦参碱( $m/z$  249.08 → 148.03)和内标石杉碱甲( $m/z$  243.06 → 209.79),喷雾电压 5.0 kV,毛细管温度 350 °C,鞘气(N<sub>2</sub>)压力 35 psi,辅助气(N<sub>2</sub>)压力 5 units,源内碰撞诱导解离电压 8 eV,苦参碱和内标的碰撞诱导解离电压分别为 32,30 eV。

**2.3 溶液的制备** 精密称取苦参碱对照品适量,加二甲基亚砜溶解并定量稀释制成浓度为 499.3 μmol·L<sup>-1</sup> 的苦参碱储备液。精密量取苦参碱储备液适量,加甲醇定量稀释得浓度为 0.25 ~ 250.0 nmol·L<sup>-1</sup> 的苦参碱系列标准工作液。另取石杉碱甲对照品适量,用甲醇溶解并稀释制成浓度为 0.15 mg·L<sup>-1</sup> 的内标工作液。以上溶液于冰箱 4 °C 保存。

**2.4 HepG2 细胞培养** HepG2 细胞株(中国科学院上海药物研究所赠送)于 37 °C,5% CO<sub>2</sub>,相对湿度 95% 的条件下培养,培养液为高糖 DMEM 培养液,含 10% 胎牛血清,1% 非必需氨基酸及 1% 青霉素-链霉素双抗液。实验时将细胞按密度为 1.5 × 10<sup>5</sup> 个/孔接种到 12 孔板上,待细胞长至 80% ~ 90% 汇合时进行药物摄取实验。

**2.5 药物摄取** 细胞板置于 37 °C 的恒温加热平台上,各孔细胞用 37 °C 的 Krebs-Henseleit 缓冲液(pH 7.4)冲洗 2 次并预孵育 30 min,吸干孔内溶液。将含有待测药物的缓冲液 1 mL 加入各孔并开始计。考察 4 °C 温度对摄取的影响时,细胞板置于冰上,冲洗液及待测药物溶液在冰上预冷。摄取 1 min 时迅速吸出孔中的液体,并用 4 °C 的缓冲液洗涤 3 次,吸干孔内溶液。各孔加入水 300 μL,超声裂解细胞。

每个试验组平行操作 3 次。

**2.6 细胞样品的处理** 取细胞裂解液 50  $\mu\text{L}$ , 加入内标工作液 ( $0.15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 50  $\mu\text{L}$ , 涡旋 3 min, 于  $12\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 8 min, 取上清液 80  $\mu\text{L}$ , 加入  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  乙酸铵溶液 (含 0.1% 甲酸) 40  $\mu\text{L}$ , 混匀, 取 20  $\mu\text{L}$  进样分析, 测定药物浓度。另取细胞裂解液 30  $\mu\text{L}$ , 以 Lowry 法定量蛋白。

**2.7 统计学处理** 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。数据统计采用双侧 Unpaired Student's *t*-test。

### 3 结果

#### 3.1 方法学验证

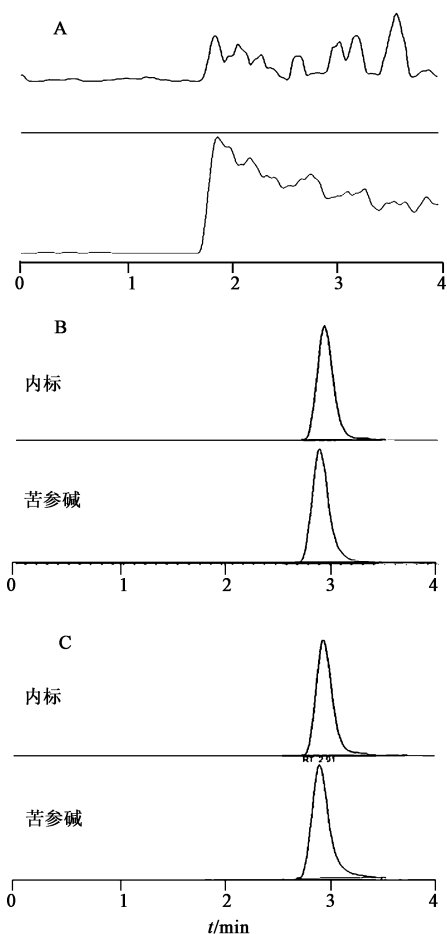
**3.1.1 专属性** 空白细胞裂解液、空白细胞裂解液加入苦参碱对照品和内标以及实测样品的典型 LC-ESI-MS/MS 见图 1, 苦参碱和内标峰形尖锐, 空白细胞裂解液对苦参碱及内标的测定无干扰, 方法的专属性良好。

**3.1.2 线性范围和定量下限** 分别精密加入不同浓度的苦参碱系列标准工作液 10  $\mu\text{L}$ , 于  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  水浴中以氮气流吹干, 精密加入空白细胞裂解液 50  $\mu\text{L}$ , 旋涡混匀, 配成苦参碱分别为 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 20.0, 50.0  $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的标准含药细胞裂解液样品, 按 2.6 项下方法操作, 以苦参碱峰面积  $A_s$  和内标峰面积  $A_i$  的比值  $f (f = A_s/A_i)$  对细胞裂解液中苦参碱浓度  $C$  进行权重回归 (权重系数  $1/C$ )。苦参碱在  $0.05 \sim 50.0 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  线性关系良好, 典型标准曲线的回归方程  $f = 0.146\,3C + 0.008\,8$  ( $r = 0.999\,4$ )。按上述条件测得苦参碱在细胞裂解液中的最低定量限为  $0.05 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 完全能满足药物摄取实验中细胞样品的检测要求。

**3.1.3 精密度和准确度** 配制苦参碱低、中、高 3 个浓度 (0.1, 2.0, 40.0  $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 的细胞裂解液样品, 按 2.6 项下方法操作, 每个浓度进行 5 份样品的分析, 连续测定 3 d, 代入当日随行标准曲线中, 计算苦参碱的浓度。结果表明, 本方法的准确度在 85% ~ 115%, 批内和批间精密度 RSD 均 < 15%, 符合生物样品的分析要求。

**3.1.4 提取回收率** 配制苦参碱低、中、高 3 个浓度 (0.1, 2.0, 40.0  $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 的细胞裂解液样品各 5 份, 按 2.6 项下方法操作, 作为供试品溶液; 另取流动相直接配制相应浓度的对照溶液。上述溶液分别进行 LC-MS/MS 分析, 记录峰面积, 计算提取回收率。结果显示提取回收率均 > 90%, 满足生物样品的分析要求。

**3.1.5 稳定性** 配制苦参碱低、高浓度 (0.1, 40.0



A. 空白细胞裂解液; B. 空白细胞裂解液加入苦参碱对照品 ( $0.1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 和内标; C. 药物摄取实验中的细胞样品

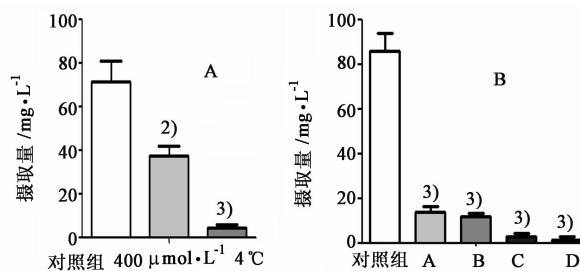
图 1 LC-ESI-MS/MS 测定 HepG2 细胞中苦参碱的典型色谱  
Fig. 1 Representative LC-ESI-MS/MS chromatograms of matrine in HepG2 cells

$\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 的细胞裂解液样品, 分别反复冻融 3 次、室温放置 4 h 及  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  放置 4 周, 按 2.6 项下方法操作, 结果显示苦参碱低、高浓度在上述条件下的 RSD 在 2.6% ~ 6.0%, 准确度在 93.1% ~ 104.9%, 表明苦参碱在反复冻融 3 次、室温放置 4 h 后  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  放置 4 周的条件稳定性良好。

#### 3.2 细胞摄取

**3.2.1 温度依赖性和浓度依赖性** 以  $0.5 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  苦参碱溶液在  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  时的细胞摄取为对照, 考察不同温度与药物浓度对细胞摄取的影响。苦参碱在  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  时的摄取量显著小于在  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  时的摄取量 ( $P < 0.001$ ), 提示温度可能是通过影响被动扩散速率或者主动转运载体的活性而间接影响细胞的摄取量。当药物浓度由  $0.5 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  增加到  $400 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时, 摄取率显著下降 ( $P < 0.01$ ), 说明 HepG2 细胞上的主动转运载体可被苦参碱饱和, 苦参碱可能是

该转运体的底物。见图 2。



A. 吡拉明; B. 维拉帕米; C. 奎尼丁; D. 苯海拉明; 与对照组相比<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; <sup>3)</sup>  $P < 0.001$

图 2 温度、药物浓度 (A) 及转运蛋白抑制剂 (B) 对苦参碱在 HepG2 细胞中摄取的影响 ( $n = 3, \bar{x} \pm s$ )

Fig. 2 Effects of temperature and drug concentration (A) as well as selected compounds (B) on the uptake of matrine into HepG2 cells ( $n = 3, \bar{x} \pm s$ )

**3.2.2 转运体抑制剂的影响**  $0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  苦参碱的待测药物溶液中分别加入多特异性有机阳离子转运系统 (polyspecific organic cation transporters) 的典型抑制剂, 包括吡拉明 ( $0.5 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 维拉帕米 ( $0.5 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 奎尼丁 ( $1 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 与苯海拉明 ( $1 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 按 2.5 项下的方法操作, 测定有无抑制剂存在时 HepG2 细胞对苦参碱摄取的变化, 吡拉明、维拉帕米、奎尼丁与苯海拉明均显著降低了苦参碱的细胞摄取 ( $P < 0.001$ )。见图 2。

#### 4 讨论

国内外报道的苦参碱生物样品测定方法包括 HPLC<sup>[6,11]</sup>, LC-MS<sup>[17]</sup> 和 LC-MS/MS<sup>[5,7,18-21]</sup>, 分析对象多为血浆, 样品处理步骤繁琐, 并且这些方法的最低定量限在  $0.25 \sim 297 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 无法用于苦参碱在 HepG2 细胞上的摄取研究。本文成功建立了苦参碱在肝细胞中的 LC-ESI-MS/MS 测定方法, 该法快速、灵敏、准确度和精密度良好。苦参碱为生物碱类成分, 由于亲硅醇基效应色谱峰易拖尾。经系统考察, 发现以 Hanbon Megres C<sub>18</sub> 为色谱柱, 流动相的水相中加入  $10 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  乙酸铵及 0.1% 甲酸, 可明显改善苦参碱与内标的色谱峰形, 并显著提高离子化效率。此外, 在直接注入模式下进行了质谱参数的优化。本文所建立方法的灵敏度与文献相比有了显著提高, 最低定量限可达  $0.05 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  (相当于  $0.01 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 完全满足苦参碱细胞摄取研究的要求。

本文以 HepG2 细胞为体外模型, 首次研究了苦参碱进入肝细胞的转运特性。结果表明, 苦参碱的肝摄取存在温度依赖性、浓度依赖性和可饱和性, 与

对照组 ( $37 \text{ }^\circ\text{C}, 0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 相比, 低温 ( $4 \text{ }^\circ\text{C}$ ) 及高药物浓度 ( $400 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 均显著降低了细胞对苦参碱的摄取率, 说明苦参碱的肝摄取以主动摄取转运为主。苦参碱的肠吸收机制为被动扩散<sup>[9-10]</sup>, 不同于本研究发现的肝脏吸收机制, 这可能是因为①相关转运体存在组织分布特异性, 这可能是归肝经中药的分子靶点; ②为了避免转运体的饱和, 真实反映药物的转运机制, 本研究除浓度依赖性试验外, 药液中苦参碱的浓度仅为  $0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 明显低于文献采用的药液浓度 ( $40 \sim 1611 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )<sup>[9-10]</sup>。鉴于苦参碱为有机弱碱性药物, 在生理条件下可部分电离, 且高浓度下对有机阳离子转运体 hOCT3 介导的 1-甲基-4-苯基-吡啶 ( $\text{MPP}^+$ ) 摄取有一定的抑制能力<sup>[22]</sup>, 我们推测苦参碱是肝脏上有机阳离子转运系统底物的可能性较大。因此, 实验进一步以有机阳离子转运系统的经典抑制剂为探针, 考察其对苦参碱细胞摄取的影响。结果表明苦参碱与抑制剂吡拉明、维拉帕米、奎尼丁与苯海拉明共孵育时, 苦参碱进入肝细胞的摄取量均显著降低。

综上所述, 本研究首次发现苦参碱进入肝细胞以主动转运为主, 其中多特异性有机阳离子转运系统介导的摄取转运是主要途径, 苦参碱可能是其底物。多特异性有机阳离子转运系统是一类依赖于电势梯度提供能量的转运体, 主要包括有机阳离子转运体 (organic cation transporters, OCTs), 有机阳离子/肉毒碱转运体 (organic cation/carnitine transporters, OCTNs), 多药及毒素外排转运体 (multidrug and toxin extrusion transporters, MATEs) 及质膜单胺转运体 (plasma membrane monoamine transporter, PMAT)<sup>[23-25]</sup>。近年来, 还发现一种具有全新转运特性的有机阳离子摄取转运体 (pyrilamine-like transporter)<sup>[26]</sup>。苦参碱的转运机制需要进一步从分子水平上研究确证。苦参碱及苦参的单方、复方制剂品种繁多, 在临床上使用广泛, 常与中西药联合应用。很多抗肿瘤药、抗糖尿病及抗感染药物是有机阳离子转运系统的底物或抑制剂<sup>[22,25]</sup>, 可能导致苦参碱的肝摄取减少、血药浓度升高, 对其药效及安全性产生不良的影响, 应引起人们的重视。

#### [参考文献]

[1] 李屹, 张丽楠, 杨磊. 苦参碱药理作用研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(5): 423-424.  
[2] 朱晓伟, 宝金荣, 布仁. 苦参碱和氧化苦参碱抗肿瘤

- 作用机制研究进展[J]. 化学试剂, 2010, 32(1):32-36.
- [3] 高艳, 郑萍, 闫琳, 等. 苦参碱对大鼠慢性酒精性肝损伤的作用及初步机制研究[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(7):1012-1016.
- [4] 李克雄, 徐鹏, 徐为公. 苦参碱类生物碱抗癌作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(21):1948-1953.
- [5] Jiang M, Wang L, Jiang W, et al. Simultaneous determination of 14-thienyl methylene matrine and matrine in rat plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application in a pharmacokinetic study [J]. J Chromatogr B, 2015, 974:126-130.
- [6] 何治芬, 张岩, 汤湛, 等. HPLC测定大鼠微透析液和血浆中苦参碱的浓度[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(12):1514-1519.
- [7] 张瑞雯, 徐红蓉, 胡朝英, 等. 苦参碱胶丸在健康人体内的药动学[J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(1):29-33.
- [8] 郑小林, 刘洪英, 唐伟, 等. 苦参碱遥控释药胶囊近端小肠定点释放的药代动力学研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(6):529-532.
- [9] 马小花, 魏玉辉, 王丹, 等. 苦参碱大鼠肠吸收药理学研究[J]. 中成药, 2011, 33(10):1695-1699.
- [10] 刘晓红. 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.
- [11] 仵文英, 黄洁, 刘硕, 等. 苦参碱隐形脂质体的药代动力学和组织分布研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(6):751-755.
- [12] Giacomini K M, Huang S M, Tweedie D J, et al. Membrane transporters in drug development [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(3):215-236.
- [13] Gerets H H, Tilmant K, Gerin B, et al. Characterization of primary human hepatocytes, HepG2 cells, and HepaRG cells at the mRNA level and CYP activity in response to inducers and their predictivity for the detection of human hepatotoxins [J]. Cell Biol Toxicol, 2012, 28(2):69-87.
- [14] Said H M, Reidling J C, Ortiz A. Cellular and molecular aspects of thiamin uptake by human liver cells: studies with cultured HepG2 cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1567(1/2):106-112.
- [15] Wong C C, Akiyama Y, Abe T, et al. Carrier-mediated transport of quercetin conjugates: involvement of organic anion transporters and organic anion transporting polypeptides [J]. Biochem Pharmacol, 2012, 84(4):564-570.
- [16] Ianculescu A G, Giacomini K M, Scanlan T S. Identification and characterization of 3-iodothyronamine intracellular transport [J]. Endocrinology, 2009, 150(4):1991-1999.
- [17] 张蕾, 王志伟, 廉建伟, 等. HPLC-MS法同时测定大鼠血浆中苦参碱、氧化苦参碱和氧化槐果碱的浓度及其药代动力学[J]. 药学学报, 2008, 43(8):843-847.
- [18] Wang Q, Shi L, Tang X, et al. Pharmacokinetic study of multiple active constituents from Kushen-Gancao Decoction after oral administration in rat by HPLC-MS/MS [J]. J Chromatogr B, 2014, 965:19-26.
- [19] Tang L, Dong L N, Peng X J, et al. Pharmacokinetic characterization of oxymatrine and matrine in rats after oral administration of radix Sophorae tonkinensis extract and oxymatrine by sensitive and robust UPLC-MS/MS method [J]. J Pharm Biomed Anal, 2013, 83:179-185.
- [20] 谢小青, 马晓亮, 刘婷立, 等. LC-MS/MS法测定人血浆中氧化苦参碱和苦参碱的浓度[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(18):1783-1786.
- [21] Wang Y, Ma Y, Li X, et al. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of oxymatrine and matrine in beagle dog plasma after oral administration of Kushen formula granule, oxymatrine and matrine by LC-MS/MS [J]. Biomed Chromatogr, 2007, 21(8):876-882.
- [22] Pan X, Wang L, Grundemann D, et al. Inhibition of human organic cation transporters by the alkaloids matrine and oxymatrine [J]. Fitoterapia, 2014, 92:206-210.
- [23] Itagaki S, Ganapathy V, Ho H T, et al. Electrophysiological characterization of the polyspecific organic cation transporter plasma membrane monoamine transporter [J]. Drug Metab Dispos, 2012, 40(6):1138-1143.
- [24] Hagenbuch B. Drug uptake systems in liver and kidney: a historic perspective [J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 87(1):39-47.
- [25] Koepsell H, Lips K, Volk C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications [J]. Pharm Res, 2007, 24(7):1227-1251.
- [26] Okura T, Hattori A, Takano Y, et al. Involvement of the pyrilamine transporter, a putative organic cation transporter, in blood-brain barrier transport of oxycodone [J]. Drug Metab Dispos, 2008, 36(10):2005-2013.

[责任编辑 顾雪竹]