

# 原小檗碱型生物碱口服给药体内过程研究进展

谢辉\*, 毛春芹

(南京中医药大学, 南京 210046)

**[摘要]** 通过文献检索,整理与分析原小檗碱型生物碱口服给药体内过程的研究进展,以期为其口服剂型选择、药效学与毒理学研究、临床合理用药提供参考资料。检索中国知识资源总库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库和西文生物医学期刊文献数据库,对原小檗碱型生物碱类活性成分口服给药后在胃肠道的吸收、体内组织分布、代谢途径与代谢产物、排泄及药动学参数的研究进行文献整理。研究报道涉及多种此类活性成分在肠道的转运机制与转运部位特性、体内组织分布、代谢与排泄特性及主要代谢产物、口服药动学参数等。口服用药的体内过程较为复杂,影响因素众多。现阶段研究尚不够系统、深入,复方配伍用药时在体内各环节可能产生的药物相互作用尚不明确,代谢产物的药理活性还需进一步确认。

**[关键词]** 原小檗碱型生物碱;吸收;分布;代谢;排泄;药动学

**[中图分类号]** R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)14-0302-04

## Research and Progress on Process *in vivo* of Protoberberine Alkaloids by Oral Administration

XIE Hui\*, MAO Chun-qin

(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

**[Abstract]** The article reviewed the research on *in vivo* process of protoberberine alkaloids by oral administration, aimed to provide reference data for the choice of dosage form, research of pharmacodynamics and toxicology, and rational use of protoberberine alkaloids. By literatruue retrieval in China Knowledge Resource Integrated Database, VIP technology journal full-text database and Foreign Medical Journal Full-Text Service, the article reviewed the progress of the gastrointestinal absorption, tissue distribution, metabolic pathway and product, excretion and the pharmacokinetic parameters of protoberberine alkaloids by oral administration. Researches of several active ingredients involved intestinal ransport mechanism and characteristic, tissue distribution, metabolism and excretion, main metabolites, orally dynamic parameters etc. *In vivo* process of protoberberine alkaloids by oral administration is relatively complex. Current research is not systematic enough. Drug interactions of *in-vivo* process is unclear, pharmacological effects of metabolites still need further confirmation.

**[Key words]** protoberberine alkaloids; absorption; distribution; metabolism; excretion; pharmacokinetics

原小檗碱类化合物是生物碱中的一个重要组成部分,广泛存在于罂粟科、毛茛科、小檗科和防己科等植物中。该类活性成分具有抗菌、抗疟、抗肿瘤、降血糖、镇痛、改善脂代谢、抗心律失常、多药耐药逆转等多种药理作用,临床可用于治疗炎症、细菌和病毒感染、糖尿病、心血管疾病、肿瘤、脑缺血性损伤、精神疾病、阿尔茨海默病、骨质疏松等多种疾病。

口服是最常见的给药途径,与其他给药途径相比较,具有使用方便、患者顺应性较好的优点。研究这些活性成分口服给药后在体内的吸收、分布、代谢、排泄的特点,将为其口服剂型选择、药效学与毒理学研究、临床合理用药提供参考资料。

### 1 在肠道的吸收

小肠黏膜是药物口服吸收的主要部位,口服药物的胃肠道吸收是影响药物生物利用度和变异性的的重要因素。

**1.1 单体成分的吸收** 单体成分口服吸收研究对预测中药及其复方的体内吸收及影响因素具有积极意义。研究结果显示原小檗碱类生物碱肠道转运的机制多为被动扩散。

**[收稿日期]** 20110212(002)

**[通讯作者]** \* 谢辉,副教授,研究方向:中药制剂研究与开发,  
Tel:025-85811517, E-mail:njxh6@yahoo.com.cn

在 Caco-2 细胞模型上,盐酸药根碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱分别在 0.25 ~ 75, 0.25 ~ 200, 0.25 ~ 20  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  Caco-2 细胞的摄取量与药物浓度呈良好的线性关系,表现出一级速率过程的特征,P-gp 抑制剂环孢素 A 和维拉帕米可显著增加 3 种成分在 Caco-2 细胞模型上的摄取量 ( $P < 0.01$ ),说明 3 者是 P-gp 的底物<sup>[1]</sup>。多项体外实验也证实小檗碱是 P-gp 底物<sup>[2-3]</sup>,因此小檗碱与其他 P-gp 底物合用可能产生药物相互作用<sup>[4]</sup>。

盐酸黄连碱和小檗红碱在 Caco-2 细胞模型的转运研究表明,盐酸黄连碱和小檗红碱可以经小肠上皮细胞被动转运进入体内;其中小檗红碱外流是摄取的 1.49 倍,其转运可能存在外流机制<sup>[5]</sup>。

延胡索乙素质量以消旋体的形式存在于药材中,现代药理学研究表明其主要的活性体为左旋体。采用大鼠在体小肠灌流和在体分离肠袢模型,延胡索乙素质量浓度为 10, 25, 50  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,灌流液 pH 4.5, 6.5, 8.0 时,延胡索乙素在大鼠小肠的吸收无显著差异,吸收机制为被动扩散。采用手性固定相拆分法测定延胡索乙素对映体的峰面积比值,在体动物实验测得延胡索乙素对映体间的峰面积比值均接近 0.5: 0.5,提示两对映体在体肠吸收无显著性差异<sup>[6]</sup>。

**1.2 单味药材及复方提取物中的吸收** 黄连提取物以盐酸小檗碱、盐酸药根碱、盐酸巴马汀作为指标性成分,采用大鼠在体肠段循环灌流<sup>[7]</sup>及离体外翻肠囊<sup>[8]</sup>模型,研究发现指标性成分在大鼠不同部位肠段中均有吸收,小肠中上部对指标性成分的吸收具有明显的优势,结肠部位吸收较差。

张艳青等报道黄柏提取物中低纯度的盐酸小檗碱吸收率显著高于高纯度者 ( $P < 0.05$ ),推测可能是提取物中其他共存成分对盐酸小檗碱的吸收有促进作用<sup>[9]</sup>。

采用大鼠在体肠循环灌流、单向灌流等模型,对单味药材提取物中盐酸巴马汀<sup>[10]</sup>和脱氢卡维丁<sup>[11]</sup>肠道吸收的研究表明药物在胃和小肠均有吸收,吸收机制为被动转运,但吸收均较差。

为了改善盐酸小檗碱的肠道吸收,研究者在配伍用药方面进行了积极探索,发现冰片<sup>[12]</sup>、癸酸钠<sup>[13]</sup>等在一定剂量范围内可促进盐酸小檗碱的吸收,癸酸钠在十二指肠、空肠、回肠段均可显著促进盐酸小檗碱的吸收,促渗强弱顺序为回肠 > 十二指肠 > 空肠。

复方配伍是中医临床用药的特色,配伍用药对原小檗碱型活性成分的肠道吸收会产生影响。杜青青等采用大鼠原位循环灌注模型研究发现,在实验浓度下盐酸小檗碱配伍黄芩苷后,其  $K_a$  与吸收率显著增加 ( $P < 0.05$ )<sup>[14]</sup>。祝婧云等采用大鼠体外翻转肠囊模型,从小肠吸收角度研究元胡止痛方的配伍规律,结果显示白芷总香豆素与挥发油和延胡索总碱在一定的配比范围内,延胡索乙素的小肠吸收呈现明显增加的趋势<sup>[15]</sup>。

## 2 口服后在体内的分布

王亮等将黄连总生物碱 800  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  灌胃给予大鼠,2 h

后测定总碱中药根碱、黄连碱、巴马汀和小檗碱的组织分布。结果表明小檗碱和巴马汀主要分布在动物的肺部,其次分布在肝脏,而药根碱和黄连碱主要分布在动物的肝脏,其次分布在肺部<sup>[16]</sup>。

研究发现黄连灌胃给药其中小檗碱在大鼠体内呈广泛分布,但主要集中在肝组织中。黄连配伍肉桂后多次灌胃可使小檗碱在大鼠体内的组织分布发生明显改变,心、肝、肾中小檗碱浓度明显增加 ( $P < 0.01$ ),而脾、肺中小檗碱浓度明显减少 ( $P < 0.01$ )<sup>[17]</sup>。

延胡索总生物碱大鼠灌胃给药时延胡索乙素可分布于心、肝、脾、肺、肾、脑等主要脏器组织中;配伍白芷总香豆素后灌胃,延胡索乙素在心、肝、脾、肺、肾、脑各个组织器官中的分布量均有不同程度的提高,尤其表现在分布平衡期与消除期,在给药后 1 h 与 2 h 时均能显著提高延胡索乙素在心、肝、脑的分布<sup>[18]</sup>。

药物与蛋白结合能显著影响药物在体内的分布、作用强度与作用持续时间、表观分布容积等。经测定,小檗碱与兔血浆蛋白结合率为 38%  $\pm$  3%<sup>[19]</sup>;盐酸小檗碱与人血清蛋白的结合常数为 1.32  $\times 10^3$   $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,最大结合量为 406  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[20]</sup>,解离常数为 1.73  $\times 10^{-5}$   $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[21]</sup>。小檗碱能与华法令竞争血浆蛋白结合部位,使其游离药物浓度增高,药效(或毒性)增强<sup>[22]</sup>。

药根碱在 20  $^{\circ}\text{C}$  与人血清白蛋白结合的解离常数为 7.4  $\times 10^{-6}$   $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[23]</sup>,二者的结合常数为 1.29  $\times 10^4$   $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$ <sup>[24]</sup>。

## 3 口服后的代谢与排泄

肝脏是最重要的代谢器官,胃肠道也是口服给药时常见的代谢部位。肾是药物及其代谢产物排泄的主要器官,大部分代谢产物通过肾由尿排出,部分药物可以通过胆汁分泌进入肠道,最后随粪便排出。原小檗碱类中药活性成分中延胡索乙素和盐酸小檗碱口服后的代谢与排泄研究报道较多。

延胡索乙素在大鼠肠道内容物温孵液中易被降解,配伍白芷总香豆素可明显延缓延胡索乙素的降解<sup>[25]</sup>。延胡索乙素在大鼠肝微粒体中的酶促反应动力学研究结果显示,提取物中的延胡索乙素与单体成分相比较,在大鼠肝微粒体内代谢反应的最大反应速率  $V_{\text{max}}$  和米氏常数  $K_m$  均有显著性差异 ( $P < 0.01$ ),这种差异可能是提取物中其他成分对代谢酶的作用引起的<sup>[26]</sup>。

左旋四氢巴马汀大鼠灌胃后,收集胆汁,经 HPLC-MS-MS 分离鉴定 2 个代谢产物,初步推测其结构为左旋四氢巴马汀单羟基化后再与葡萄糖醛酸结合的产物,提示左旋四氢巴马汀在大鼠胆汁中主要以羟基化后的葡萄糖醛酸结合物形式排泄<sup>[27]</sup>。

岩黄连总碱以 10  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量灌胃给予大鼠,其中脱氢卡维丁、黄连碱、脱氢阿吡卡维丁和脱氢斯氏紫堇碱在尿液中的累积排泄量分别占给药量的 0.15%, 0.12%, 0.54%, 0.38%<sup>[28]</sup>。

黄连中原小檗碱型生物碱的体内消除途径主要为代谢消除。Feng 等采用肝微粒体研究小檗碱及其代谢物的转化过程,认为小檗碱进入体内被迅速代谢,导致血液中小檗碱原型浓度很低<sup>[29]</sup>。谭波等研究了大鼠灌服泻心汤配伍组方中小檗碱、巴马汀、黄连碱的尿排泄动力学,3 种生物碱原型的尿累积排泄量与给药量的比值均未超过 0.02%<sup>[30]</sup>。

盐酸小檗碱在大鼠肝微粒体温孵系统中发生较强的代谢<sup>[31]</sup>,其在大鼠肝微粒体中 37 °C 温孵 0 ~ 60 min 呈时间依赖的线性消除;当肝微粒体蛋白浓度在 0.5 ~ 2.0 g · L<sup>-1</sup>、温孵时间为 60 min 时,盐酸小檗碱代谢速率表现出微粒体蛋白浓度依赖性增快;当盐酸小檗碱浓度大于 10.0 mg · L<sup>-1</sup>时,代谢速率不再随底物浓度的增加而增加,表现出明显的饱和特性。其表观酶促动力学参数中,米氏常数  $K_m$  为 (2.41 ± 0.617) g · L<sup>-1</sup>,最大反应速度  $V_{max}$  为 (6.88 ± 1.89) μg · g<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>。吴茱萸碱、吴茱萸次碱和吴茱萸内酯均能显著抑制盐酸小檗碱的代谢,吴茱萸次碱和吴茱萸内酯的代谢抑制作用明显强于吴茱萸碱 ( $P < 0.001$ )。

健康人 1 次口服 0.2 g 盐酸黄连素糖衣片后 96 h 累积尿药排泄量为 (27.49 ± 4.74) μg,按矩量法求得其体内药物平均滞留时间 (MRT) 为 (32.63 ± 6.15) h<sup>[32]</sup>。

潘俊芳等分离和鉴定了健康志愿者口服盐酸小檗碱后尿中 3 个硫酸结合型代谢产物<sup>[33]</sup>,结构分别推定为药根碱-3-硫酸酯、脱亚甲基小檗碱-2-硫酸酯和 thalifendine-10-硫酸酯。朱志勇等从口服盐酸小檗碱片的人尿液中分离得到 7 个代谢产物<sup>[34]</sup>。经结构鉴定,分别为 demethyleneberberine-2-*O*-sulfate, jatrorrhizine-3-*O*-β-*D*-glucuronide, thalifendine-10-*O*-β-*D*-glucuronide, herberrubine-9-*O*-β-*D*-glucuronide, jatrorrhizine-3-*O*-sulfate, 3, 10-demethylpalmatine-10-*O*-sulfate, columbarine-2-*O*-β-*D*-glucuronide。研究发现,小檗碱在胃肠道比较稳定,代谢转化主要是发生在吸收进入血液后。分离得到的代谢物主要为葡萄糖醛酸和硫酸结合物,代谢的基本历程推测为小檗碱在肝药酶或其他酶的催化下脱去连二氧亚甲基或甲基,然后在肝脏或其他器官中葡萄糖醛酸转移酶和硫酸转移酶的催化下生成最终的代谢物。

#### 4 口服药动力学参数

小檗碱口服在各种实验动物和人体内拟合出的代谢模型有较大的差异,这一现象与种属差异、制剂处方与剂型、给药剂量、检测手段、数据处理程序等的不同有关。

李宝馨等研究了黄连素单用及与谷维素伍应用在家兔和健康志愿者体内的药代动力学<sup>[35-37]</sup>。血药浓度-时间数据用 3P87 药代动力学程序处理。给家兔灌胃黄连素 50 mg · kg<sup>-1</sup>,  $C_{max} = 92.7 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $t_{peak} = 0.63 \text{ h}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty} = 491.7 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ;健康人单次口服黄连素 300 mg,  $C_{max} = 394.7 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $t_{peak} = 2.37 \text{ h}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty} = 3\,028.3 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。黄连素与谷维素按 5:1 剂量合用,在家兔体内  $C_{max} = 210.8 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $t_{peak} = 0.65 \text{ h}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty} = 1\,105.4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ;在人体内,  $C_{max} =$

534.2 μg · L<sup>-1</sup>,  $t_{peak} = 2.45 \text{ h}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty} = 4\,136.9 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。两组体内的血药浓度-时间曲线用 3P87 药代动力学程序处理,经自动拟合,无论在家兔及人体均符合一室开放模型。谷维素可促进黄连素吸收,两组之间的  $\text{AUC}_{0-\infty}$  值具有显著差别 ( $P < 0.05$ ),而其他的体内动力学行为基本一致。

灌胃给予黄连水提物 1.3 g · kg<sup>-1</sup>后,正常大鼠体内小檗碱的平均  $C_{max} = 11.39 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,而其他 4 种生物碱(黄连碱、表小檗碱、药根碱、巴马汀)  $C_{max} < 3 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,说明这些生物碱在正常大鼠体内生物利用度较差。而在糖尿病大鼠体内,上述 5 种原小檗碱型生物碱的  $C_{max}$  和  $\text{AUC}_{0-24}$  与正常大鼠相比分别提高了 1.7 ~ 3.3 倍和 1.5 ~ 3.5 倍,说明这些生物碱在疾病大鼠体内的生物利用度大大增加<sup>[38]</sup>。

若黄连总碱以 10 mg · kg<sup>-1</sup> 剂量灌胃给予大鼠,采用 LC-MS-MS 测定其中脱氢卡维丁、黄连碱、脱氢阿吡卡维丁和脱氢斯氏紫堇碱的血药浓度,以中国药理协会提供的 DAS 药代动力学软件进行数据分析,血药浓度-时间曲线可用二室模型表达;消除半衰期分别为 (154.86 ± 94.51), (307.80 ± 157.20), (146.05 ± 101.88), (311.81 ± 278.71) min;生物利用度分别为 (13.24 ± 10.86)%, (7.21 ± 5.06)%, (9.88 ± 6.3)%, (0.47 ± 5.42)%;血药浓度达峰时间分别为 (15.0 ± 0.00), (13.8 ± 2.5), (13.8 ± 2.5), (13.8 ± 2.5) min<sup>[28]</sup>。

#### 5 结语

药物口服后的体内过程较为复杂,首先可能经过消化液、消化酶和体内菌丛的作用或代谢,吸收以后还会在代谢酶的作用下进一步代谢转化。目前原小檗碱类中药活性成分口服后体内过程研究仍不够系统、深入,复方配伍用药时在体内各环节可能产生的药物相互作用尚不明确,代谢产物的药理活性还需进一步确认。随着现代分析技术的迅猛发展,加强口服药物体内过程的研究,尤其是代谢过程及代谢产物活性研究,将为阐明药效物质基础与作用机制,指导剂型设计与临床合理用药奠定科学基础。

#### [参考文献]

- [1] 张新峰,裘福荣,蒋健,等. LC-MS-MS 测定药根碱、巴马汀和小檗碱在 Caco-2 细胞的摄取特性[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(19): 1504.
- [2] Maeng H J, Yoo H J, Kim I W, et al. P-glycoprotein-mediated transport of berberine across Caco-2 cell monolayers[J]. J Pharm Sci, 2002, 91: 2612.
- [3] Pan G Y, Wang G J, Liu X D, et al. The involvement of P-glycoprotein in berberine absorption [J]. Pharmacol Toxicol, 2002, 91: 193.
- [4] 辛华雯,吴笑春,李馨,等. 黄连素对 P-糖蛋白底物在 Caco-2 和 L-MDR1 细胞跨膜转运的影响[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(6): 799.
- [5] 马莲,杨秀伟. 盐酸黄连碱和小檗红碱在人源 Caco-2 细胞单层模型中的吸收研究[J]. 中国中药杂志,

- 2007,32(23):2523.
- [6] 洪战英,范国荣,柴逸峰,等.延胡索乙素的大鼠在体肠吸收与立体选择性特征研究[J].中国药学杂志,2007,42(14):1104.
- [7] 谭晓梅,郭友立,钟玉飞.黄连提取物中盐酸小檗碱及药根碱大鼠在体肠吸收特征的研究[J].中国中药杂志,2010,35(6):755.
- [8] 董宇,张英丰,杨庆,等.黄连提取物在大鼠肠外翻实验中的吸收研究[J].中国中药杂志,2008,33(9):1056.
- [9] 张艳青,杨中林,李萍.不同浓度和纯度盐酸小檗碱大鼠肠道吸收动力学比较研究[J].山东中医药大学学报,2008,32(6):506.
- [10] 周玥,蒋兴华.黄藤素在大鼠胃肠道中的吸收动力学[J].华西药学杂志,2006,21(2):168.
- [11] 刘小叶,奉建芳,金从波,等.岩黄连生物碱在大鼠胃肠道的吸收动力学研究[J].中国中药杂志,2009,34(8):1022.
- [12] 胡慧玲,王战国,蒋兴华,等.冰片对盐酸小檗碱在大鼠小肠吸收的影响[J].中国医院药学杂志,2009,29(4):281.
- [13] 吕晓艳,白彩艳,陈加俊,等.癸酸钠对盐酸小檗碱在小肠各段促吸收作用的研究[J].中国老年学杂志,2010,30(17):2472.
- [14] 杜青青,王战国,刘芳,等.黄芩苷与盐酸小檗碱在大鼠小肠吸收的相互作用研究[J].中国药房,2010,21(11):965.
- [15] 祝婧云,廖正根,陈绪龙,等.元胡白芷有效组分配伍对延胡索乙素小肠吸收的影响[J].江西中医学院学报,2009,21(3):56.
- [16] 王亮,叶小利,李学刚,等.黄连生物碱在大鼠体内的代谢转化及分布[J].中国中药杂志,2010,35(15):2017.
- [17] 张瑞,李凯鹏,杨洁,等.黄连合用肉桂多次灌胃对小檗碱在大鼠体内分布的影响[J].中国中药杂志,2010,35(16):2180.
- [18] 蒋且英,祝婧云,梁新丽,等.元胡止痛方中白芷对延胡索中的延胡索乙素在大鼠组织分布中的影响[J].中药药理与临床,2010,26(4):7.
- [19] 熊程亿,施绪保,代宗顺,等.<sup>3</sup>H-小檗碱在家兔及小鼠体内的药代动力学研究[J].中国药理学通报,1989,5(5):293.
- [20] 叶志钧,刘英菊,朱丽.平衡透析法研究小檗碱与人血清白蛋白的相互作用[J].广东化工,2009(1):73.
- [21] 谭毓治,谢金生.盐酸小檗碱与白蛋白结合的研究[J].中国中药杂志,1996,21(3):175.
- [22] 谭毓治,伍爱婵,谭炳炎,等.小檗碱竞争血浆蛋白结合部位所致药物相互作用的研究[J].中国药理学通报,2002,18(5):576.
- [23] 陈安家,苏德钊,高继才.药根碱与血清白蛋白相互作用研究[J].山西医科大学学报,1999,30(增刊):91.
- [24] 谭毓治,伍爱婵,李娟好,等.药根碱药物相互作用及其机制研究[J].中国药理学通报,2003,19(12):1413.
- [25] 梁新丽,祝婧云,廖正根,等.肠道菌群法研究延胡索、白芷配伍对延胡索乙素代谢的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(4):92.
- [26] 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.
- [27] 牟昀雅,余伯阳.HPLC/MS/MS法分离鉴定罗通定在大鼠胆汁中的代谢产物[J].中国天然药物,2006,4(6):448.
- [28] 李慧梁.岩黄连活性成分系统研究及藜芦毒性成分研究[D].上海:第二军医大学,2006.
- [29] Feng Z, Norio N, Teruaki A, et al. Pharmacokinetics of berberine and its main metabolites in conventional and pseudo germ-free rats determined by liquid chromatography ion trap mass spectrometry [J]. Drug Meta Dispos, 2006,34:2064.
- [30] 谭波,马越鸣,王天明,等.大鼠口服泻心汤及其配伍组方中原小檗碱类成分尿排泄动力学[J].中国药理学通报,2008,24(5):644.
- [31] 黄果,李凯鹏,杨洁,等.吴茱萸成分在大鼠肝微粒体对盐酸小檗碱代谢的影响[J].中国药学杂志,2010,45(20):1544.
- [32] 余琛,张慧,潘俊芳,等.健康人口服盐酸黄连素片剂后的尿药分析与药物代谢初步研究[J].中国临床药理学杂志,2000,16(1):36.
- [33] 潘俊芳,余琛,朱大元,等.健康志愿者口服盐酸小檗碱后尿中三个硫酸结合型代谢产物的鉴定[J].中国药理学报,2002,23(1):77.
- [34] 朱志勇.小檗碱在人及大鼠体内代谢产物的研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2003.
- [35] 李宝馨,郝晓敏,杨宝峰.黄连素在家兔体内的药代动力学研究[J].哈尔滨医科大学学报,1998,32(5):323.
- [36] 李宝馨,张明时,包力华.人口服黄连素的药代动力学研究[J].哈尔滨医科大学学报,1995,29(5):382.
- [37] 李宝馨,杨宝峰,郝晓敏,等.黄连素单用及合用谷维素在家兔及健康志愿者体内的药代动力学研究[J].中国药学杂志,2000,35(1):33.
- [38] 俞森,俞蕴莉,卢守四,等.黄连中5种小檗碱型生物碱在糖尿病大鼠体内的药理学[J].中国药科大学学报,2008,39(6):526.

[责任编辑 邹晓翠]